



UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
INSTITUTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL



**Caracterização Epidemiológica da Infecção por *Treponema pallidum* em Mulheres
Grávidas na Cidade da Beira, Sofala, Moçambique.**

Guido André Nchowela

**DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM SAÚDE
TROPICAL**

(dezembro, 2016)



UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
INSTITUTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL



**Caraterização Epidemiológica da Infecção por *Treponema pallidum* em Mulheres
Grávidas na Cidade da Beira, Sofala, Moçambique.**

Guido André Nchowela

**DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM SAÚDE
TROPICAL**

Orientadora: Professora Doutora Filomena L. Martins Pereira

Co-Orientação: Professora Doutora Rita M. R. Teixeira de Castro

**Unidade de Clínica Tropical do Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Rua da
Junqueira 100, 1349-007 Lisboa, Portugal.**

(dezembro, 2016)

AGRADECIMENTO

Quero manifestar a minha gratidão a todas as pessoas que fizeram parte integrante deste trabalho. A sua ajuda foi imprescindível na realização deste projeto de investigação.

À professora Doutora Filomena Pereira da Unidade de Clínica Tropical e Professora Doutora Rita M. R. Teixeira de Castro da Unidade de Microbiologia Médica do grupo de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Instituto de Higiene e Medicina Tropical, agradeço todo o seu apoio e ensinamentos. O facto de terem acreditado no projeto desde o princípio e a empatia que demonstram com a minha pessoa, devido às dificuldades que surgiram durante todo o estudo, proporcionou-me confiança e incentivo para a sua concretização. Devo, também, agradecer todo o empenho e dedicação que colocaram na orientação da minha tese.

A todos os Professores do Mestrado em Saúde Tropical e Unidade de Microbiologia Médica, em especial a Professora Cláudia Conceição, Rosa Teodósia, Jorge Seixas, Sónia Lima, Marcelo Silva, Maria Vieira e Ângela Mendes, pela paciência e sabedoria como transmitiram os seus conhecimentos.

Aos Doutor Marques Nhamonga, Doutor Tobias Moisés e aos técnicos Estefano António, Nordino Meru e Ercílio Mudumela, pelo auxílio prestado ao longo da colheita, introdução dos dados. Ao Doutor Miguelhete Joaquim Lisboa apoio disponibilizado na criação de base de dados, treinamento do pessoal de colheita e introdução de dados, na limpeza das bases e análise dos mesmos.

A Diretora do Centro de Saúde da Ponta Gêa Ivon Chenene, a diretora clínica, chefe do laboratório Dulce Rabeca, chefe substituto Nogueira Naquiane. Ao chefe do centro de saúde da Ponta Gêa Neusa Bando. Às técnicas de laboratório Geli Gidião, Lazaro Ruas, Luiz Constatino, Helena Acácio. As enfermeiras da CPN Inês Jeimano, Ilina Castro, Lucinda Patrício, Celeste Inácio e Emanuela Manuel, por tornarem possível este estudo. Agradeço ao Doutor João Manuel diretor do Centro de Investigação Operacional da Beira (CIOB). Ao Doutor Manuel Napua diretor científico. Aos funcionários da área administrativa e aos investigadores da mesma instituição, por terem sido pessoas excecionais durante todo o percurso do projeto, não só por acreditarem nele, como também por o apoiarem com os poucos recursos que tinham.

Agradeço ao Reitor da Universidade Pedagógica Prof. Doutor Rogério José Uthui pela autorização da atribuição da bolsa do estudo. A Comissão Científica da Universidade Pedagógica pelo financiamento do projeto de pesquisa, em especial ao Doutor Raimundo Miambo e Doutora Amélia Francisco pelo devido encaminhamento do projeto de pesquisa. A minha unidade orgânica Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Pedagógica (FACSA) pela relevância dada ao projeto de pesquisa, em especial a minha Diretora da Faculdade a Prof. Doutora Aspácia Madeira por ter acreditado no projeto. A Direção das Finanças da Universidade pela inteira colaboração para aquisição do material necessário para pesquisa, em especial a Doutora Engrácia Chuma pela eficiência nos processos de pagamento dos materiais. A Direção de Relações Internacionais pelo acompanhamento durante meu processo de formação, em especial a Doutora Luzitisa pela disponibilização imediata de documentos necessários durante o percurso.

Ao Doutor Tiago Macuacua, chefe do gabinete do ministro da saúde da República de Moçambique pela aprovação administrativa para realização do estudo. Ao Doutor João Fernando Lima Schwalbach, presidente do Comité Nacional de Bioética para Saúde do Ministério da Saúde da República de Moçambique pela aprovação ética. Ao Doutor Chico Farnela Sande Diretor Provincial de Saúde e a Doutora Priscila C. T. Felimone, médica chefe da Direção Provincial da Saúde de Sofala, pela consideração da relevância e colaboração do estudo na província de Sofala, assim como na atribuição da carta de cobertura e emissão de credências para realização do mesmo.

Aos meus Pais André Cidade Tomas Nchowela e Marta Yahaia Amado Tomas. Aos meus irmãos Amado André Cidade Tomas, Virginia Júlia Amado Tomás, Orlana de Fátima Nchowela e Orena de Cani Nchowela. Aos demais familiares, amigos e a todos os meus colegas do curso e do trabalho, as minhas desculpas por não nomear, pela força, amizade e compreensão demonstrado ao longo deste tempo.

Resumo

Introdução: A sífilis é, de entre as várias doenças que podem ser transmitidas durante o período de gestação e parto, podendo originar complicações durante a gravidez e no recém-nascido. Isto sucede principalmente quando a grávida não é diagnosticada ou tratada atempadamente de forma adequada.

Objetivo: caracterizar a infeção por *Treponema pallidum* em mulheres grávidas na Cidade da Beira, Sofala, Moçambique e a sua abordagem pelo pessoal de saúde.

Metodologia: foram analisados dados de 26250 de mulheres grávidas incluídas num estudo retrospectivo (nestas tinha sido efetuado um teste rápido treponémico) e de 262 (incluídas prospectivamente), com idades entre 18 - 41 anos de idade, atendidas nas consultas pré-natais do Centro de Saúde da Ponta Gêa, de janeiro de 2013 a julho de 2016. No estudo prospetivo, efetuou-se um teste rápido treponémico e um não treponémico. Um questionário estruturado foi aplicado para colheita das variáveis sociodemográficas e clínicas, o qual foi desenvolvido a partir da revisão de literatura.

Resultados: A prevalência de sífilis ativa foi de 11,8%, sendo 28,2 e maior do que a obtida no estudo retrospectivo (1,1%). A maioria das mulheres grávidas com amostras reativas, encontravam-se na faixa etária entre os 18-25 anos de idade para ambos os grupos, sendo 57,3% no estudo retrospectivo e 55,4% no prospetivo. Na sua maioria foram tratadas com doses abaixo das recomendadas, 69,6% no grupo prospetivo e 61,3 % no grupo prospetivo. Em ambos os estudos, apenas um número diminuto de parceiros foi tratado. A maior seroprevalência de sífilis encontrou-se nas domésticas (77%), nas que frequentaram o ensino primário (71,6%), que usufruíam de uma renda mensal de 1000-3000MT (70,3%), com duas ou mais gestações (55,7%) e que viviam maritalmente (63,5%). A taxa de co-infeção sífilis/HIV nas mulheres do estudo prospetivo foi (31,7%).

Conclusão: De acordo com os resultados obtidos neste estudo, tornam-se necessárias medidas urgentes que avaliem os problemas encontrados e que melhorem a abordagem que se faz em relação ao rastreio, tratamento e monitorização da sífilis durante a gravidez, de modo a prevenir o aparecimento de casos de sífilis congénita

Palavras chaves: *Treponema pallidum*, sífilis, testes serológicos; diagnóstico; Moçambique.

ABSTRACT

Introduction: When we consider the various diseases that may be transmitted during pregnancy or labour, causing many times severe complications during pregnancy and in the neonate. This happens mainly when the pregnant woman is not diagnosed as having syphilis or treated timely and in an adequate manner.

Objective: To characterize *Treponema pallidum* infection in pregnant women from Beira City, Sofala, Mozambique and its management by health care professionals.

Methodology: Data from 26250 pregnant women was analyzed in a retrospective study (in these women a treponemal rapid test had been done) and from 262, included prospectively. These women, with ages from 18 - 41 years, were attended at the pre-natal clinic Centro de Saúde da Ponta Gêa from January 2013 to July 2016. In the prospective study, a treponemal rapid test and a non treponemal test were performed. A structured questionnaire was applied for the sociodemographic and clinical variables, which was developed from literature review.

Results: The prevalence of active syphilis was 11.8%, being 28.2% and higher than the one obtained in the retrospective study (1.1%). The majority of pregnant women with a reactive test were in the 18-25 years of age group, 57.5% in the retrospective study and 55.4% in the prospective one. The majority of women were treated with lower doses than recommended, 69.6% in the retrospective group and 61.3% in the prospective one. In both groups, only a small number of partners were treated. The higher prevalence of syphilis was found in the women who were housewives (77%), in those that only attend primary school (71.5%), had a monthly income of 1000-3000MT (70.3%), with two or more pregnancies (55.7%) and living in a marital status (63.5%). The coinfection rate Syphilis/HIV in the prospective study women was (31.7%).

Conclusion: In accordance with the results obtained in this study, it is necessary that urgent measures are taken to evaluate the problems found and which will improve the screening, treatment and follow-up management of syphilis during pregnancy, in view of preventing congenital syphilis cases.

Keywords: *Treponema pallidum*; syphilis; serological tests; diagnosis; Mozambique.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	vii
ÍNDICE DE TABELAS E QUADROS	viii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Agente etiológico	4
1.2. Transmissão e fases clínicas da sífilis.....	5
1.2.1. Sífilis adquirida	5
1.2.2. Sífilis primária	6
1.2.3. Sífilis secundária	6
1.2.4. Sífilis latente	7
1.2.5. Sífilis tardia ou terciária	7
1.2.6. Sífilis congênita	7
1.3. Diagnóstico laboratorial.....	8
1.3.1. Métodos de detecção direta de <i>Treponema pallidum</i>	8
1.3.2. Exame em campo escuro	9
1.3.3. Pesquisa direta de <i>T. pallidum</i> com material corado	9
1.3.4. Imunofluorescência direta (DFA-TP).....	9
1.3.5. Testes serológicos.....	9
1.3.6. Testes não treponémicos.....	10
1.3.7. Testes treponémicos	11
1.3.8. Teste de imunofluorescência indireta (FTA-Abs)	12
1.3.9. Teste de hemoaglutinação (TPHA)	13
1.3.10. Teste imunoenzimático (ELISA).....	13
1.3.11. Teste de Western blot (WB)	14
1.3.12. Técnicas de Biologia molecular	14
1.3.13. Testes rápidos treponémicos (POCT).....	15
1.4. Epidemiologia, tratamento e controle	16
2. OBJECTIVOS	27
2.1. Objetivo geral	28
2.2. Objetivos específicos	28
3. METODOLOGIA DE ESTUDO.....	28
3.1. Descrição da área de estudo	30
3.2. Tipo e população do estudo	32
3.3. Rastreio da infecção por <i>T. pallidum</i>	35
3.3.1. Teste rápido syphilis 3.0 SD BIOLINE.....	35

3.3.2. Teste não treponémico	35
3.3.3. Avaliação qualitativa	36
3.4. Gestão de dados	36
3.5. Análise estatística	36
3.6. Considerações éticas	37
4. RESULTADOS GLOBAIS	38
4.1. Resultados do estudo retrospectivo	40
4.2. Resultados prospectivos	45
5. DISCUSSÃO	51
5.1. Discussão dos dados retrospectivos.....	52
5.2. Discussão dos dados prospectivos.....	56
5.3. Comparação dos resultados dos estudos retrospectivo e prospectivo	62
6. CONCLUSÃO.....	64
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
7. ANEXOS	85
8.1. Anexos I.....	86
8.2. Anexo II	88
8.3. Anexo III.....	89
8.4. Anexo IV.....	93
8.5. Anexo V	94
8.6. Anexo VI.....	95
8.7. Anexo VII	96

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo para o rastreio e terapêutica da sífilis adquirida	23
Figura 2. Algoritmo para o rastreio e terapêutica de sífilis congénita.....	24
Figura 3. Centro de Saúde da Ponta Gêa	30
Figura 4. Cidade da beira, praça do município	31
Figura 5. Localização geográfica da cidade da Beira, província de Sofala, Moçambique	32
Figura 6. Fluxograma dos testes laboratoriais e do estágio da sífilis para caracterização da infecção.	33

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Fórmula de cálculo de prevalência no estudo retrospectivo.....	34
Quadro 2. Fórmula de cálculo de prevalência no estudo prospetivo.....	34
Tabela 1. Taxa Mediana de Prevalência de Sífilis ⁽¹⁾ nas mulheres grávidas (15-49 anos de idade), com reatividade no POCT e RPR em simultâneo (Ronda de vigilância epidemiológica 2009).	18
Tabela 2. Diferentes tipos de teste utilizados para o diagnóstico de sífilis desde 2000-2009 em Moçambique (Ronda de vigilância epidemiológica 2009).....	22
Tabela 3. Número de mulheres grávidas incluídas no estudo, de acordo com o ano de diagnóstico.....	39
Tabela 4. Reatividade do teste rápido nas mulheres incluídas no estudo, de acordo com a sua faixa etária.	40
Tabela 5. Terapêutica das mulheres grávidas cujas amostras foram reativas no teste rápido (por ano de diagnóstico).	41
Tabela 6. Número de consultas das mulheres grávidas reativas incluídas no estudo (por ano de diagnóstico).	41
Tabela 7. Número de parceiros sexuais que efetuaram teste para rastreio de sífilis (por ano de diagnóstico).	42
Tabela 8. Terapêutica dos parceiros sexuais com penicilina benzatínica (por ano de diagnóstico).	43
Tabela 9. Resultados dos testes de deteção de anticorpos contra o HIV e terapêutica anti-retroviral (TARV) (por ano de diagnóstico).	44
Tabela 10. Resultados dos testes específicos (POCT) e inespecífico (RPR) para a deteção de anticorpos contra <i>Treponema pallidum</i>	45
Tabela 11. Características sociodemográficas das participantes do estudo (faixa etária e nível de escolaridade).	46
Tabela 12. Características sociodemográficas das participantes do estudo (profissão e renda mensal).	47
Tabela 13. Características sociodemográficas das participantes do estudo (etnia e religião).	48
Tabela 14. Características sociodemográficas das participantes do estudo (estado civil e número de gestações).	49
Tabela 15. Trimestre de gravidez das mulheres com teste rápido de sífilis reativo.	49

Índice de quadros e tabelas

Tabela 16. Terapêutica de gravidez das mulheres com teste rápido de sífilis reativo....	50
Tabela 17. Relação entre os resultados dos testes de detecção de anticorpos contra o HIV e contra <i>T. pallidum</i> nas mulheres grávidas.	50

LISTA DE ABREVIATURAS

µl	Microlitro
CPN	Consulta Pré-natal
CS	Centro de Saúde
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Ácido Desorribonucleico)
DTA -TP	Imunofluorescência Direta para <i>Treponema pallidum</i>
EIA	Ensaio Imunoenzimático
ELISA	Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay
FTA-Abs	Fluorescent Treponemal Antibody Absorption
GTM	Grupo Técnico Multissectorial de Combate ao HIV/SIDA
HCM	Hospital Central de Maputo
HIV	Vírus de Imunodeficiência Humana
ITS	Infecções de Transmissão Sexual
IgG	Imunoglobina G
IgM	Imunoglobina M
INS	Instituto Nacional de Saúde
INE	Instituto Nacional de Estatística
KDa	KiloDaltons
LCR	Líquido Céfalo-Raquidiano
MISAU	Ministério de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAHO	Pan American Health Organization
PCR	Reação em Cadeia e Pilomerase
POC	Point of care

Lista de abreviaturas

POCT	Point of care of <i>Treponema</i>
RPR	Rapid Plasma Reagent Test
RNA	Ácido Ribonucleico
Rpm	rotações por minuto
RVE	Ronda de Vigilância Epidemiológica
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SC	Sífilis Congénita
TPHA	Treponema pallidum Hemagglutination
<i>T. pallidum</i>	<i>Treponema pallidum</i>
US	Unidades Sanitárias
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
WHO	World Health Organization
WB	Western Blot

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A existência de medidas preventivas eficazes, tais como o uso do preservativo e as opções de tratamento relativamente baratas que visam interromper a cadeia de transmissão e prevenir novos casos, não impediu que as Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) continuem entre as principais causas de doença no mundo (Galban & Benzaken, 2006; OMS, 2008; Ferreira, 2013). Atualmente são ainda um importante problema de saúde pública global, principalmente nos países em desenvolvimento, afetando principalmente mulheres em idade fértil e crianças (Mayaud & Mabey, 2004; Dupont & Plummer, 2008; Abdelrahim *et al.*, 2016). As complicações relacionadas com as IST são a principal causa de morbidade e de mortalidade durante a gravidez nestes países (Moodley & Sturm, 2000; Chico *et al.*, 2012), contribuindo para uma elevada incidência de carcinoma do colo do útero (Sankaranarayanan, 2006; Ferlay *et al.*, 2007). O impacto destas doenças na mulher grávida e no seu recém-nascido relaciona-se, em grande parte, com a falta de cumprimento das normas preconizadas para a vigilância pré-natal, de modo a prevenir as suas complicações, nomeadamente a sua transmissão vertical (Almeida *et al.*, 2007). De entre as IST, a sífilis sobressai, sendo uma das IST mais preocupantes pelas consequências no adulto e nos recém-nascidos de mães infetadas. A infeção no recém-nascido é totalmente prevenível se a infeção da mãe for detetada e tratada atempadamente durante a gravidez com penicilina benzatínica.

Mais de um milhão de pessoas adquirem uma IST a cada dia. A cada ano aproximadamente 499 milhões adquirem IST curáveis, com etiologia atribuída a *Treponema pallidum* (sífilis), *Neisseria gonorrhoeae* (gonorreia), *Chlamydia trachomatis* (clamidiose) e *Trichomonas vaginalis* (tricomoníase) (WHO, 2008).

Outros dois estudos da OMS, realizados em 2005 e 2008, com a mesma abordagem metodológica, ou seja, com o objetivo de estimar novos casos de IST curáveis (clamídia, gonorreia, sífilis e tricomoníase) em adultos, com idade entre os 15 e os 49 anos, revelaram que entre os anos estudados existiu um acréscimo de aproximadamente 11% no número de casos, de 448,3 milhões em 2005 para 498,9 milhões de novos casos em 2008. Os resultados deste estudo sugerem que não houve uma melhoria na carga global das IST curáveis neste período (WHO, 2008; Newman, 2013).

De entre as ITS que podem ser transmitidas durante o período de gestação e do parto, a sífilis apresenta uma taxa elevada de transmissão vertical e complicações graves no recém-nascido. Esta infecção é uma doença sistêmica, sexualmente transmissível, causada por uma espiroqueta, *Treponema pallidum*, com distribuição mundial que, por si só, é um importante problema de saúde pública (OMS, 2008; Revathi *et al.*, 2011). Esta infecção é também uma substancial causa de morbidade no adulto podendo, embora raramente e principalmente nos indivíduos co-infetados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), ser causa de morte e aumentar o risco de transmissão deste vírus (Chico *et al.*, 2012). Nos últimos anos tem havido um aumento da prevalência da sífilis, quer nos países em desenvolvimento quer nos industrializados, destacando-se o aumento do número de casos de sífilis primária e secundária em mulheres em idade fértil (Temmerman *et al.*, 2000; Walker & Walker, 2002; Brosco *et al.*, 2006; Oliveira *et al.*, 2008; Cruz *et al.*, 2010; Ferreira, 2013).

A sífilis materna continua a ser uma das principais causas de morte perinatal em muitos países em desenvolvimento, afetando um grande número de mulheres grávidas e originando morbidade materna e perinatal substancial e mortalidade, que poderiam ser evitadas por meio de um diagnóstico precoce e de um tratamento adequado (Myer *et al.*, 2003; Varonesi & Focaccia, 2005; Newman *et al.*, 2013).

Toda esta situação é perfeitamente controlável, desde que se cumpram determinados requisitos. Na atualidade, a eficácia do tratamento de sífilis é bem reconhecida, o seu diagnóstico e a sua prevenção viável, barata e rentável em quase todas as situações (WHO, 2007; Hawkes *et al.*, 2011; Newman *et al.*, 2013), pelo que é lamentável que os casos de sífilis continuem e que a sífilis congénita ainda exista.

1.1. Agente etiológico

A subespécie *Treponema pallidum pallidum* (*T. pallidum pallidum*) pertence à Ordem das Spirochaetales, à Família Spirochaetaceae, ao Género *Treponema*, subespécie *pallidum*. As Spirochaetales abrangem três géneros patogénicos para os seres humanos: *Leptospira*, *Borrelia* e o *Treponema* (Koneman, *et al.*, 2001; Fauci *et al.*, 2008; Workowski & Berman, 2010).

O género *Treponema* é constituído por bactérias anaeróbias facultativas, espiraladas, que morfologicamente se apresentam sob a forma de bacilos finos e helicoidais. Apresentam flagelos que se iniciam na extremidade distal da bactéria junto à camada externa ao longo do eixo longitudinal e se movem por rotação do corpo em volta desses filamentos (Avelleira & Bottino, 2006; Lafond & Lukehart, 2006; Fauci *et al.*, 2008). A parede celular possui ácido murâmico e N-acetilglicosamina, os quais lhe concedem sensibilidade à penicilina. A sua membrana externa é uma barreira de proteção, sendo constituída por uma quantidade menor de proteína, o que lhe permite escapar da resposta imunológica do hospedeiro. Esta característica dificulta a descoberta de uma vacina e possibilita que a doença permaneça silenciosa durante muitos anos. A sua membrana interna apresenta lipoproteínas imunogénicas, cardiolipina e proteínas de ligação à penicilina (Workowski & Berman, 2010; Silva *et al.*, 2011). Devido às suas pequenas dimensões em relação tanto ao seu diâmetro como ao seu comprimento (0,1 a 0,2 µm de diâmetro por 5 a 20 µm de comprimento), estas espiroquetas são difíceis de corar e só podem ser observadas por microscopia de fundo escuro ou eletrónica (Avelleira & Bottino, 2006; Levinson, 2010; Cruz, *et al.*, 2011). Estas bactérias não crescem em meio de cultura sem células (*in vitro*). Para que se possa reproduzir “*in vivo*”, é necessária a inoculação em coelhos, porque este animal é o único que apresenta o mesmo modelo de infeção que o homem. Devido ao facto de *T. pallidum* corar fracamente com os métodos químicos, recebeu o nome de pálido do latim (Janeiro, 2012).

T. pallidum tem quatro subespécies que provocam doença no homem: *Treponema pallidum* subespécie *pallidum*, o agente causador da sífilis venérea, o mais frequente de entre as subespécies, pode ser encontrado em todo o mundo e tem o homem como único hospedeiro, transmissor e reservatório; *Treponema pallidum* subespécie *pertenue*

ocasiona a frambóesia (bouba) e encontra-se na Ásia Tropical, África, América Central e América do Sul; *Treponema pallidum* subespécie *endemicum* é o agente causador da sífilis endêmica não-venérea, presente em África, Sudeste da Ásia e Médio Oriente e *Treponema pallidum* subespécie *carateum* origina a pinta e encontra-se na América Central e na América do Sul (Koneman, *et al.*, 2001; Fauci, *et al.*, 2008; Janeiro, 2012).

T. pallidum subespécie *pallidum* apresenta uma boa capacidade de colonização e invasão, graças à sua mobilidade e penetração após ser inoculado no seu hospedeiro. Por isso, um doente infetado pode desenvolver uma resposta rápida com disseminação hematogénia e ativação do sistema imunológico. Esta resposta é do tipo humoral (produz anticorpos contra antígenos troponómicos) e do tipo celular (alterações histológicas características das lesões sífilíticas). *T. pallidum* subespécie *pallidum* é sensível às condições do meio externo como a temperatura, oxigénio, Ph e outros agentes químicos e físicos, os quais provocam rapidamente a sua morte, quando fora do seu hospedeiro natural (Janeiro, 2012).

Deve ainda referir-se que, apesar da descrição do genoma de *T. pallidum* subespécie *pallidum* em 1996 ter contribuído bastante para a compreensão da sua patogenia, atualmente não se conseguem explicar totalmente as apresentações da doença, que são tão diversas que se dizem mimicar muitas outras doenças cutâneas, por exemplo (Zanto, 2010).

1.2. Transmissão e fases clínicas da sífilis

A sífilis é uma doença sistémica de evolução crónica que, de acordo com a sua forma de transmissão, pode ser classificada em sífilis adquirida e congénita (Mello *et al.*, 2012).

1.2.1. Sífilis adquirida

A sífilis adquirida é transmitida maioritariamente por contato sexual com lesões ou fluídos corporais infetados, por inoculação accidental ou através de objetos cortantes. Pode ser também transmitida por transfusão sanguínea, embora esta situação raramente aconteça, uma vez que os sangues dos doadores são testados e se infetados não são utilizados. A sífilis adquirida pode ser classificada em **recente**, quando tem menos de um ano de evolução; inclui as fases recentes da doença primária, secundária e latente precoce; e **tardia**, quando tem mais de um ano de evolução e se divide nas fases latente

tardia e terciária (Murray *et al.*, 2005; Ana *et al.*, 2005; Lafond & Lukehart, 2006; Mello *et al.*, 2012; Bittencourt *et al.*, 2016).

1.2.2. Sífilis primária

A sífilis primária é caracterizada por uma lesão no local de inoculação, ulcerada ou e rosada. Esta úlcera é geralmente única, indolor e com bordos endurecidos, de fundo liso, brilhante e com secreção serosa escassa. A sua denominação é *cancro duro* e surge no local da inoculação. Este aparece entre 10 e 90 dias após o contacto sexual e pode ser acompanhado por adenopatia regional móvel, indolor e única não supurativa. Geralmente localiza-se na região genital. No homem, a lesão aparece sobretudo na glande ou no sulco bálcão-prepucial e mais raramente na região intra-uretral. Na mulher é mais frequente nos pequenos lábios, paredes vaginais e colo do útero, podendo ser difícil de diagnosticar nesta fase, porque pode passar despercebida. O cancro duro também pode ocorrer em outras áreas não genitais, dependendo do local do contacto sexual. A lesão é altamente infetante, rica em treponemas e regride espontaneamente ao fim de quatro a cinco semanas sem deixar cicatriz, mesmo sem tratamento (Sanchez, 2003; Avelleira & Bottino, 2006; Mello *et al.*, 2012).

1.2.3. Sífilis secundária

A sífilis secundária é caracterizada pelo reaparecimento dos sinais e sintomas após o período de latência, o qual pode durar de seis a oito semanas. Este período inicia o seu percurso depois do aparecimento do cancro e da sua cicatrização espontânea (sem terapêutica) com várias manifestações clínicas. A sífilis secundária pode afetar a pele e os órgãos internos correspondendo à sua fase sistémica, na qual *T. pallidum* pode originar lesões cutâneo-mucosas, não ulceradas, normalmente acompanhadas de micropoliadenopatia generalizada e, em geral, com sintomas sistémicos como artralgias, fadiga, cefaleias e febre. Raramente, pode observar-se doença ocular e hepática. Estas lesões são ricas em treponemas e neste estágio existe um grande número de anticorpos circulantes, o que origina testes serológicos de títulos muito elevados (Avelleira & Bottino, 2006; Pereira *et al.*, 2007; Mello *et al.*, 2012). Na história natural da sífilis, este é o estágio mais infeccioso.

1.2.4. Sífilis latente

A sífilis latente (recente e tardia) é a fase da doença em que não se observam sinais e sintomas clínicos. Mesmo sem tratamento, o doente infectado pode recuperar dos sintomas do estágio primário e secundário, restando apenas a reatividade dos testes serológicos como evidência de doença. O diagnóstico é efetuado exclusivamente por serologia, sendo os títulos menores neste estágio do que na fase secundária. A duração desta fase é variável e o seu curso pode durar anos ou mesmo o resto da vida do indivíduo. Este estágio subdivide-se em latente precoce ou recente se a infecção foi adquirida no período de dois anos antes do diagnóstico e tardia se adquirida há mais de dois anos após o diagnóstico (Goh, 2005; Mello *et al.*, 2012; Ferreira, 2013).

1.2.5. Sífilis tardia ou terciária

Nesta fase, o indivíduo apresenta sinais e sintomas 3 a 12 anos após lhe ter sido transmitida a infecção. Lesões localizadas que envolvem a pele e as mucosas e os sistemas cardiovascular e nervoso caracterizam esta fase. Em geral, as lesões terciárias são granulomas destrutivos (gomas), com ausência total de treponemas, pelo que é um estágio pouco infeccioso. Os ossos, músculos e fígado podem também ser afetados (Avelaira & Bottino, 2006).

Os principais sinais e sintomas apresentados nesta fase são principalmente lesões cutâneo-mucosas (tubérculos ou gomas), neurológicas (tabes dorsalis, demência), cardiovasculares (aortite sífilítica) e articulares (artropatia de Charcot), mas mais uma vez também pode ser assintomática. Ocorre aproximadamente em 30% das infecções não tratadas (Mello *et al.*, 2012).

1.2.6. Sífilis congénita

A sífilis congénita caracteriza-se pela transmissão de *T. pallidum* da grávida infectada não tratada ou inadequadamente tratada para o feto (transmissão vertical). A possibilidade de contaminação direta do feto com *T. pallidum* também pode acontecer durante a passagem pelo canal de parto, sempre que existam lesões genitais na mulher grávida, o que é uma circunstância muito rara. A transmissão também é viável pelo aleitamento, desde que estejam presentes lesões mamárias, outra situação muito rara. A passagem de *T. pallidum* da mãe para o feto pode ocorrer em qualquer estágio da infecção da grávida,

embora a transmissão seja maior quando a grávida está nas fases iniciais da doença, nomeadamente na sífilis primária e secundária, uma vez que existem mais espiroquetas em circulação. A sua taxa de transmissão é de 70-100% nos estádios primário e secundário, 40% na fase latente recente e 10% na latente tardia. A lesão fetal geralmente só ocorre depois das 16 semanas de gestação, quando a imunidade fetal se começa a desenvolver (Avelleira & Bonitta, 2006; Fauci *et al.*, 2008).

A sífilis congénita subdivide-se em precoce e tardia. A primeira manifesta-se antes dos dois primeiros anos de vida e a última revela-se numa fase posterior da vida, depois dos dois anos de idade da criança. O recém-nascido pode ser assintomático e apresentar apenas sintomas clínicos na segunda e até à décima semana após o parto. Os sintomas observados com maior frequência são fissuras periorais e anais, exantema maculoso na face e nas extremidades, *condiloma latum* e lesões da mucosa nasal com rinorreia purulenta, por vezes com sangue, resultante da elevada espiroquetémia (Lafond & Lukehart, 2006; Avelleira & Bonitta, 2006; Fauci *et al.*, 2008; Ferreira, 2013).

1.3. Diagnóstico laboratorial

Para o diagnóstico laboratorial da sífilis deve considerar - se a fase clínica da doença, de modo a permitir a escolha e a interpretação dos exames laboratoriais mais adequados. Atualmente, não há um único teste ideal com uma sensibilidade e especificidade de 100% e que possa ser utilizado numa qualquer fase da doença. Na sífilis primária e secundária, o diagnóstico poderá ser direto, pela demonstração de treponemas nas lesões. O CDC (2011) recomenda que o rastreio da sífilis seja feito com um teste não treponémico, como o RPR ou o VDRL, para identificar indivíduos com uma possível infeção não tratada o qual, quando reativo, deve ser seguido por um teste treponémico confirmatório. A serologia poderá ser efetuada a partir da segunda ou terceira semana após o aparecimento do cancro duro, altura em que os anticorpos podem ser detetados (Larsen, 1995; Wicher *et al.*, 1999; Azulay & Azulay, 2004; Baião, 2013; CDC, 2011).

1.3.1. Métodos de deteção direta de *Treponema pallidum*

O exame direto pode ser efetuado por campo escuro, material corado e imunofluorescência direta (Avelleira & Donitto, 2006). Estes exames são indicados quando existem úlceras ou lesões mucocutâneas.

1.3.2. Exame em campo escuro

É considerado um teste rápido, de baixo custo e definitivo. A sua sensibilidade varia de 74 a 86% e a sua especificidade pode ir até 97%, dependendo da experiência do microscopista e do tempo desde a colheita à visualização microscópica. A identificação dos treponemas vivos faz-se através da sua movimentação característica em saca-rolhas podendo, no entanto, ser confundidos com treponemas saprófitas, principalmente nas lesões orais, uma vez que estas existem na orofaringe. Os exames de microscopia para a pesquisa do *T. pallidum* são indicados quando existem úlceras ou outras lesões da pele e das mucosas (Young, 2000; Palmer *et al.*, 2003; Alveira & Donitto, 2006; Workowski *et al.*, 2010), excetuando lesões da orofaringe. Podem, no entanto, ser utilizadas no diagnóstico destas lesões nas crianças até por volta dos seis meses de idade, uma vez que estas ainda não têm espiroquetas saprófitas.

1.3.3. Pesquisa direta de *T. pallidum* com material corado

Os métodos utilizados são a coloração de Giemsa, Levaditi, Fontana - Tribondeau e o método de Burri. A pesquisa direta de *T. pallidum* com estes métodos de coloração é inferiores ao campo escuro (Rivitti, 1999; Alveira & Donitto, 2006).

1.3.4. Imunofluorescência direta (DFA-TP)

É um exame cuja sensibilidade varia entre 73-100% e a especificidade entre 89-100% (Castro, 2004; Benzaken, 2009), o que praticamente elimina a possibilidade de erros de interpretação com treponemas saprófitos. Os anticorpos marcados são aplicados sobre a amostra em que se deseja revelar o antígeno específico de *T. pallidum*, apresentando a vantagem de permitir a deteção em exsudados de lesões e em tecidos frescos ou fixados em formalina (Wicher, 1999; Avelleira & Donitto, 2006). A desvantagem deste exame centra-se na necessidade de uso de equipamentos especializados e caros que não estão disponíveis na maioria dos países, assim como na subjetividade da leitura dos resultados (WHO, 2016).

1.3.5. Testes serológicos

Os testes serológicos para o diagnóstico de sífilis dividem-se em dois grupos: testes não treponémicos ou não específicos e testes treponémicos ou específicos. O diagnóstico presuntivo da sífilis requer reatividade, pelo menos num destes tipos de ensaios. A confirmação diagnóstica requer resultados reativos em ambos os tipos dos testes

serológicos. O soro é a amostra de seleção para estas técnicas, embora o plasma possa ser utilizado em alguns testes serológicos não-treponémicos. O fluido cefalorraquidiano é uma das amostras que se pode utilizar para o diagnóstico de sífilis congénita, mas também na sífilis terciária e sempre que se suspeite de neurosífilis, estando ou não presente sintomatologia (WHO, 2016).

1.3.6. Testes não treponémicos

As técnicas serológicas não treponémicos mais frequentemente utilizadas são a técnica *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) e *Rapid Plasma Reagin* (RPR). Estes testes são quantitativos, de baixo custo, tornam-se reativos a partir da segunda semana após o aparecimento do cancro duro e apresentam títulos mais elevados na fase secundária, o estágio em que existe espiroquetémia mais elevada (WHO, 2016). A sua titulação desce ao longo do tempo após terapêutica adequada, com tendência para se tornarem não reativos entre seis e 12 meses, sendo por isso os mais indicados para a monitorização terapêutica. São testes não específicos, pois detetam anticorpos anticardiolipina que, por isso, surgem tanto na sífilis como em outras doenças agudas e crónicas, como o sarampo, a hepatite, a leptospirose, a lepra, a malária e a tuberculose (Nadal, 2007; Cunha, 2015). Uma vez que, tal como mencionado anteriormente, outras patologias podem induzir a formação de reaginas, em toda e qualquer amostra reativa nos testes não treponémicos deve ser confirmada a sua reatividade através da pesquisa de anticorpos treponémicos (específicos), utilizando testes treponémicos como o *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption* (FTA-Abs) ou o *Treponema pallidum Hemagglutination* (TPHA) (Villazón-Vargas *et al.*, 2009; Martin *et al.*, 2009).

Os testes não treponémicos (VDRL e RPR) permitem assim monitorizar o curso da doença, durante e após o tratamento, sendo os que se recomendam para esta situação (Ferreira, 2013; WHO, 2016).

A técnica de VDRL baseia-se na microfloculação, apresentando como desvantagem a necessidade da preparação diária da suspensão de antígeno, que apenas pode ser utilizado no próprio dia (Ratnam, 2005; Koneman *et al.*, 2009).

Pelo contrário, o RPR apresenta como vantagem não precisar de preparação da suspensão de antígeno que está sempre pronta para utilização, sendo um dos testes mais

utilizado para o diagnóstico da sífilis atualmente (Ratnam, 2005; Mabey *et al.*, 2006; Welch *et al.*, 2010).

Tanto o teste VDRL como o RPR utilizam a mesma suspensão de antígeno, sendo que o último contém partículas de carvão, o que possibilita a leitura visual dos seus resultados, evitando-se a necessidade de utilização do microscópio. Este é sempre necessário para a leitura da técnica de VDRL, o que confere vantagem à técnica de RPR, porque não necessita deste equipamento laboratorial para a leitura final dos resultados do teste (Ratnam, 2005; Goh, 2005).

Conforme acima descrito, ambos os testes possuem elevada sensibilidade na sífilis secundária, diferindo quanto à sua sensibilidade em outras fases clínicas. A sensibilidade dos testes VDRL varia de 71% a 100%, dependendo do estágio da infecção, com uma variação de 74%-87% na sífilis primária, 88%-100% na latente, 37%-94% na tardia, sendo de 100% na fase secundária. A sua especificidade é de 98%, com uma variação de 96%-99%. O teste RPR tem uma sensibilidade um pouco maior em comparação com o VDRL, especialmente na sífilis primária, na qual varia entre 77%-99%. Este valor é de 100% na fase secundária, na latente precoce entre 95%-100% e 73% na tardia. A sua especificidade varia entre 93%-99% (Wicher *et al.*, 1999).

1.3.7. Testes treponémicos

Os testes treponémicos contêm *T. pallidum* como antígeno e utilizam-se para confirmar a reatividade de testes não treponémicos e também na fase de doença em que os testes não treponémicos têm pouca sensibilidade, como na sífilis tardia. No entanto, e tendo em conta que estes testes são mais fáceis de automatizar e que neste momento os testes rápidos (POC) que existem são maioritariamente deste tipo, algumas normas recomendam que se utilizem para rastreio, com confirmação, quando reativos, por um teste não treponémico.

Um dos testes treponémicos, o FTA- Abs, reativa um pouco mais cedo que os testes não treponémicos (Azulay & Azulay, 2004; Rivitti 1999; Rotta, 2005). Em 85% das pessoas tratadas com sucesso, os resultados permanecem reativos por anos ou até mesmo por toda a vida, embora o título de anticorpos tenha tendência para descer. Tal acontece devido à permanência de anticorpos do tipo IgG produzidos contra a infecção por *T. pallidum* que persistem na circulação durante longos períodos. Em doenças auto-imunes

e em outras treponematoses, estes testes também podem apresentar resultados falso-positivos, embora muito menos frequentemente do que os testes não treponémicos (Aliveira & Donitto, 2006; Sáez-Alquézar *et al.*, 2007b). Por estas razões, os testes treponémicos não são utilizados para monitorizar o tratamento e até há pouco tempo não eram utilizados em procedimentos de rastreio, sob a alegação de terem menor sensibilidade do que os não treponémicos durante as primeiras semanas da infeção (Lefevre *et al.*, 1990; Young, 1998; Young & Moyes, 2000).

As técnicas específicas mais usadas são os testes FTA-ABS e TPHA (Ferreira & Sousa, 2000; Kim *et al.*, 2008). Os testes imunoensaio enzimático treponémico (ELISA) e Western-blot são testes específicos alternativos para o diagnóstico de sífilis (Aliveira & Donitto, 2006). A técnica de ELISA tem a vantagem de poder ser automatizável, o que o torna muito rentável quando o número de amostras é elevado.

1.3.8. Teste de imunofluorescência indireta (FTA-Abs)

O FTA-Abs é um teste que utiliza como antigénio uma estirpe de Nichols de *T. pallidum* inativado fixado em lâmina (Ferreira, 2013). O soro é colocado em contacto com o antigénio previamente fixado na lâmina, sendo os anticorpos específicos da amostra do doente removidos por absorção com extratos de *Treponema Reiter*. A reação é posteriormente evidenciada pela reação de um anticorpo humano conjugado com isocianato de fluoresceína, o que permite a sua visualização no microscópio de fluorescência (Ferreira & Sousa, 2000). Apesar da sua rápida execução e do seu baixo custo existe necessidade de um microscópio fluorescente, que é caro e nem sempre está disponível nos laboratórios (Rivitti, 1999; Azulay & Azulay, 2004). Este método requer ainda um observador experiente e permite efetuar pesquisa de imunoglobulinas G e M (IgG e IgM) específicas em separado, o que apresenta alguma vantagem no diagnóstico de infeção por *T. pallidum* no recém-nascido (Ferreira, 2013).

Segundo estudos realizados pelo CDC, o FTA-ABS possui uma especificidade média de 97%, com uma variação de 94%-100% e uma sensibilidade média de 84%, entre 70 - 100% na sífilis primária, de 100% na secundária e na latente e de 96% na fase tardia. Este teste pode ser utilizado para o diagnóstico na fase inicial da infeção porque, tal como mencionado anteriormente, reativa mais precocemente do que os outros testes treponémicos.

1.3.9. Teste de hemoaglutinação (TPHA)

O teste TPHA é um teste de aglutinação, de fácil execução, leitura e interpretação dos seus resultados. Esta técnica utiliza eritrócitos de peru ou de galinha, sensibilizados com antígeno de *T. pallidum*, o qual se ligará ao anticorpo específico no soro do doente, caso este esteja presente na amostra (Ferreira & Sousa, 2000; Goh, 2005). O TPHA e o FTA-Abs foram os primeiros testes treponémicos a serem utilizados e, durante muitos anos, as únicas técnicas específicas existentes.

A especificidade da técnica de TPHA é de 99%, variando entre 98% e 100%. A sua sensibilidade situa-se entre 69 - 90% na sífilis primária, 97 – 100% na latente e 94% na sífilis tardia, sendo de 100% na sífilis secundária (Larsen *et al.*, 1995).

1.3.10. Teste imunoenzimático (ELISA)

Os testes imunoenzimáticos utilizam placas sensibilizadas com antígenos totais de *T. pallidum* ou componentes antigénicos do microrganismo obtidos por biologia molecular ou engenharia genética (Sáez-Alquézar *et al.*, 2007). Estes testes têm demonstrando sensibilidade de 84% na sífilis primária, 100% na secundária, 100% na latente e 96% na terciária. A sua especificidade varia entre 84% - 100% (Lasern, 1995; Peeling, 2004; Sáez-Alquézar *et al.*, 2007b; Baião, 2013). O processo laboratorial é automatizado e apresenta leitura objetiva dos resultados (Avelleira & Donitto, 2006).

O teste ELISA deteta anticorpos das classes IgG e IgM, utilizando como frações antigénicas proteínas recombinantes (TpN47, TpN14 e TpN15,) que têm apresentado sensibilidade igual ou superior à dos outros testes não treponémicos (Lefevre & Bertrand, 1990; Young, 1998; Young *et al.*, 2000).

Além da elevada sensibilidade e especificidade, a técnica de ELISA tem como vantagem poder ser realizada a partir do tubo primário, eliminando a troca de amostras e economizando hora-pessoa na sua execução. Sendo automatizável, é muito útil e por conseguinte utilizada em laboratórios com grande número de amostras. Também não necessita de especialista em microscopia para a leitura dos resultados (Diferente do FTA-Abs). As desvantagens deste teste são a necessidade de um laboratório devidamente apetrechado e de pessoal devidamente treinado para a sua execução e manutenção (CONITEC, 2015).

1.3.11. Teste de Western blot (WB)

A técnica de Western-blot identifica anticorpos contra imunodeterminantes IgM e IgG de massas moleculares de 15kDa, 17kDa, 44kDa e de 47kDa (Larsen, 1995; Rotta, 2004). O desempenho deste teste para a sífilis é semelhante ao do WB confirmatório no diagnóstico laboratorial do HIV (Larsen *et al.*, 1995; Lemos, 2002). A análise dos resultados do método de WB para a pesquisa de anticorpos anti *T. pallidum*, apresenta uma sensibilidade de cerca de 100% e uma especificidade de cerca de 99,5% (Backhouse & Nesteroff, 2001; Lemos, 2002; Lemos *et al.*, 2007).

1.3.12. Técnicas de Biologia molecular

A reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção de *T. pallidum* a partir de amostras de exsudados das lesões, sangue total, soro, plasma e líquido cefalorraquidiano (Hay *et al.*, 1990; Castro *et al.*, 2007; Castro *et al.*, 2016) tem sido estudada. A sua sensibilidade varia de acordo com cada ensaio específico de PCR (Grange *et al.*, 2012; Castro *et al.*, 2016), embora na sua maioria esta técnica consiga detetar aproximadamente 10 microrganismos. Os testes de PCR para *T. pallidum* ainda não estão comercialmente disponíveis, sendo mais dispendiosos do que outras técnicas usadas para o diagnóstico de sífilis (WHO, 2016).

Nesta técnica, o DNA de *T. pallidum* é detetado através de utilização de *primers* para o gene codificador de proteína com um peso molecular de 47kD (Burstain, 1991; Larsen, 1995; Orton, 2002). De modo a serem utilizadas na técnica de PCR, as amostras devem ser analisadas dentro de uma hora após a sua colheita ou congeladas a uma temperatura inferior a -78°C até à altura em que serão analisadas (Larsen *et al.*, 1995; Castro, 2004).

A técnica de PCR para detecção de DNA treponémico tem demonstrado elevada sensibilidade na sífilis primária e secundária nas quais existem lesões, mas uma baixa sensibilidade na sífilis latente, que é precisamente a fase mais difícil de diagnosticar (Castro *et al.* 2016). A sua especificidade é elevada em todas as fases e em todo o tipo de amostras (Grange *et al.*, 2012). A técnica de PCR poderia ser extremamente útil no diagnóstico da sífilis congénita e da neurosífilis se nestas situações fosse tão sensível e específica como no caso das lesões mucocutâneas. Infelizmente, tal não acontece, pelo que não pode ser utilizada no diagnóstico de rotina deste tipo de infeções (Castro *et al.*, 2016).

A desvantagem desta técnica deve-se ao facto de ainda não estar comercialmente disponível, de ser relativamente cara e pela sua sensibilidade baixa nas amostras de soro, sangue total e plasma e de LCR (OMS, 2016).

1.3.13. Testes rápidos treponémicos (POCT)

Os testes rápidos (POCT) treponémicos são de grande importância no diagnóstico da sífilis porque apresentam como características serem de leitura imediata, não necessitarem de equipamento laboratorial, serem baratos e os seus resultados se obterem em menos de 30 minutos (WHO, 2016;), permitindo uma terapêutica imediata e eficaz. Por todos estes motivos, são facilmente bem aceites pela população que necessita de ser testada e pelos profissionais de saúde que os utilizam (WHO, 2007; Benzaken, 2009). Por tudo isto são de grande utilidade em áreas com poucos recursos, nas quais as condições e equipamento necessários para um diagnóstico correto são escassos, pelo que se recomenda a sua utilização em áreas com poucos ou nenhuns recursos laboratoriais. Estes testes foram desenvolvidos a partir dos testes de aglutinação (Ratnam, 2005; Avelaira & Donitto, 2006; Kim *et al.*, 2008; WHO, 2016) e, dependendo do tipo de teste, podem ser utilizados para a pesquisa de anticorpos no plasma, no soro ou no sangue total. Os POCT treponémicos, que atualmente são os mais disponíveis, não devem ser usados como critério exclusivo no diagnóstico da infeção por *T. pallidum*, porque um resultado reativo não distingue entre infeção ativa e passada tratada (WHO, 2016). Hoje em dia, há quem considere que o rastreio deve ser efetuado pelas técnicas treponémicas (Sato *et al.*, 2003), pelo seu custo aceitável, conveniência e facilidade de utilização no local, em serviços de cuidados primários de saúde ou em zonas onde não existem serviços de laboratório ou ainda em locais onde o número de amostras é elevado, uma vez que podem ser facilmente automatizáveis (OMS, 2008). Em zonas onde a prevalência da sífilis é alta, os POCT são menos úteis como testes de rastreio, pois uma grande proporção de pessoas tem anticorpos devido a infeção antiga tratada. Como consequência, indivíduos sem infeção e que portanto não necessitam de terapêutica poderão ser tratados sem necessidade. Contudo, é preferível tratar todos os indivíduos que apresentam um POCT reativo para não se correr o risco de não tratar uma infeção, principalmente durante a gestação. De qualquer modo, seja qual for a prevalência, estes testes são extremamente úteis, no mínimo, porque identificam indivíduos sem sífilis (OMS, 2008). A sensibilidade dos POCT varia entre

84-97,7% e a sua especificidade entre 84,5-99% (Avelleira & Donitto, 2006; Herring *et al.*, 2006; Benzaken *et al.*, 2007; Tucker *et al.*, 2010).

1.4. Epidemiologia, tratamento e controle

Dados analisados e divulgados pela OMS a partir de vários estudos publicados sobre sífilis em mulheres grávidas confirmam que a prevalência da sífilis neste grupo populacional é elevada na maioria dos países da África subsariana. As prevalências da infecção por *T. pallidum* relatadas em diferentes países de vários continentes vão desde 13% na Etiópia, 12% em Moçambique, 8,4% na África do Sul, 7,1% na Papua Nova Guiné, 6,5% no Uganda, 1,7% no Benin, 0,2% no Burkina Faso, 2,8 nos Camarões, 1,3% na Costa de Marfim, 0,4% no Ghana, 2,3% no Kenya, 3,7% no Malawi, 2% no Mali, 2,4% na Nigéria, 0,4% no Senegal, 0,8% no Zimbábwe, 5,8% no Haiti, 2,2% no Brasil, 1,6% na Argentina, 0,4%, na Guatamala, 1,5% na Finlândia, 0,4% na China, 2,6% no Bangladesh, 0,8% na Indonésia, 0,1% na República da Correia, 0,4% na Samoa Ocidental, 0,9% na Somália, 0,3% na Malásia, 1% na Índia e 2,4 em Vanuatu (OMS, 2008; Santos *et al.*, 2015). Na África Subsaariana e além da prevalência elevada da sífilis e de outras infecções sexualmente transmitidas, a maioria das mulheres ou não efetua rastreio para a sífilis durante a gravidez ou procura tardiamente os cuidados pré-natais, quando o tratamento da sífilis pode ter menos efeito na prevenção de resultados adversos no feto (Gloyd *et al.*, 2001; Deperthes *et al.*, 2004; Schackman *et al.*, 2007; Mabey *et al.*, 2012).

Os dados a que a OMS tem acesso indicam que, a nível mundial, a sífilis materna resultou em 350 000 complicações, incluindo 143 000 mortes fetais, 62 000 mortes neonatais, 44 000 nascimentos prematuros e 102 000 recém-nascidos infetados (WHO, 2016). Em 1998, a sífilis materna foi responsável pela ocorrência de 460 000 abortos, 270 000 casos de sífilis congénita e 270 000 nascimentos de recém-nascidos prematuros de baixo peso globalmente; em 2004 e em todo o mundo, foi estimado o nascimento de mais de um milhão de crianças com sífilis congénita em cada ano e, em 2005, 2 milhões de mulheres grávidas foram diagnosticadas com sífilis ativa. Esta situação resultou em 25% de nados mortos, 25% de recém-nascidos de baixo peso ou com infecção neonatal grave, ambos resultando em mortalidade neonatal elevada (Saloojee *et al.*, 2004; WHO, 2005).

Um estudo feito em 2007 estimou que a sífilis originaria complicações em cerca de 2 milhões de gestações a cada ano, causando cerca de 730 000 a 150 000 casos de sífilis congênita anualmente. Segundo este estudo e de acordo com os testes serológicos, a prevalência de sífilis em mulheres grávidas e o número de casos anuais de sífilis congênita seriam, respectivamente, para a América Central e do Sul de 3,9% e 459 108; para a Europa Oriental de 1,5% e 118 335; para a região do Pacífico Ocidental de 0,7% e 134 522; para a Região Mediterrânea de 1,1% e 172 154; para o Sudeste Asiático de 1,48% e 446 909; para a África Subsaariana, de 1,98% e 705 725. De acordo com estimativas publicadas no ano 2000, a sífilis congênita (SC) é responsável por 1,3% das mortes de crianças menores do que 5 anos (Guinsburg *et al.*, 2010). E tudo isto diz respeito a uma infecção curável na grávida e prevenível no recém-nascido, quando atempadamente diagnosticada e corretamente tratada durante a gravidez com utilizando um dos antibióticos mais acessíveis e de menor custo atualmente.

Em 1995, a Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO) lançou uma campanha na Região, com a finalidade de reduzir a taxa de sífilis congênita nas Américas para menos de 50 casos por 100 000 recém-nascidos. A estratégia tinha como objetivos: (1) aumentar a disponibilidade dos cuidados pré-natais; (2) estabelecer testes serológicos de rotina para detecção de sífilis durante os cuidados pré-natais e parto; e (3) promover o tratamento rápido e adequado das mulheres grávidas infetadas (Saloojee, 2004). A prevalência continuou a crescer nesta região, dado que até 2005 a prevalência da sífilis congênita ainda era muito alta, tanto a nível internacional, assim como nos países PAHO (Stoner, 2005; Brasil, 2013; Domingues *et al.*, 2013; Lima *et al.*, 2013). Esta situação levou a que a OMS, em 2008, elaborasse a estratégia para eliminação da sífilis congênita, a qual está incluída nos objetivos de Millennium ODM 4: Reduzir a mortalidade infantil de dois terços, entre 1990 e 2015, a taxa de mortalidade em crianças menores de cinco anos; ODM 5: Melhorar a saúde materna de modo a reduzir de três quartos, entre 1990 e 2015, a proporção de mortes maternas; ODM 6: Lutar contra o VIH/SIDA, paludismo e outras doenças como forma de parar em 2015, principiar a inverter a propagação do VIH/SIDA e a incidência de paludismo e outras doenças importantes. A estratégia da OMS apoiava-se em quatro esteios principais pilares: (1) assegurar empenho político e promoção sustentáveis; (2) aumentar o acesso e a qualidade de serviços de saúde materno-infantis; (3): despistar e tratar as mulheres

grávidas e os seus parceiros; (4) estabelecer sistemas de vigilância, monitorização e avaliação (OMS, 2008). Segundo a OMS, a transmissão da sífilis da mulher grávida para o recém-nascido está a diminuir globalmente, devido ao aumento esforços para o seu diagnóstico precoce e tratamento adequado nas grávidas com infetadas (WHO, 2008). Em alguns países, a sífilis congénita parece estar controlada, e em outros vêm sendo observadas reduções da sua incidência, a exemplo de Cuba, partes da Europa, do continente asiático, e também parte dos Estados Unidos (Carey, 2003; Saloojee *et al.*, 2004; Deperthes *et al.*, 2004).

Em Moçambique, a sífilis é endémica em todo o país, segundo a ronda da vigilância epidemiológica da sífilis do ano 2009. Neste ano, taxa de prevalência foi de 2,4 na população estudada dos 15-49 anos de idade, tendo a região norte sido a de maior taxa de prevalência (5,8), seguida do centro do país com dois e por fim a zona sul do país, com cerca de 1,8. No mesmo estudo, verificou-se que a maior taxa de prevalência de sífilis se encontrava nas mulheres grávidas das áreas rurais (2,6) e a menor nas áreas urbanas (2,1), tal como descrito na tabela abaixo (**Tabela 1**) (MISAU, 2011).

Tabela 1. Taxa Mediana de Prevalência de Sífilis ⁽¹⁾ nas mulheres grávidas (15-49 anos de idade), com reatividade no POCT e RPR em simultâneo (Ronda de vigilância epidemiológica 2009).

Região	Taxa Mediana de Prevalência de Sífilis 2009 (15-49 anos de idade)
	%
Total	2,4
Região Norte	5,8
Região Centro	2,0
Região Sul	1,8
Áreas Urbanas	2,1
Áreas Rurais	2,6

¹ Se RPR e teste rápido reativo.

No que diz respeito à terapêutica da sífilis, e embora o seu agente etiológico seja conhecido desde 1905, só em 1910 se começaram a utilizar os primeiros compostos químicos (arsénicos) para tratar esta infeção. Ao longo do tempo, vários destes compostos foram sendo utilizados na tentativa de tratar esta infeção, os quais mostraram baixa eficácia, grande toxicidade e inúmeras dificuldades operacionais. Nessa altura, o pensamento científico para a terapêutica da sífilis baseava-se na pouca resistência de *T. pallidum* ao calor, razão pela qual eram necessárias práticas adjuvantes para elevar a temperatura corporal, como banhos quentes de vapor ou a inoculação de plasmódios na circulação (Avelleira & Bonitto, 2006).

A primeira grande evolução terapêutica ocorreu em 1910 com o anúncio da cura da sífilis por meio de uma droga (salvarsan) que se pensava ser capaz de eliminar a infeção com base numa dose que não era prejudicial para o organismo humano. Esta droga, descoberta por Paul Erlich em 1907, que com o andar do tempo demonstrou ter vários efeitos adversos, era ineficaz na cura de neurosífilis e tinha dificuldades de administração, havendo também recidivas na infeção (Neto, 2009). As falhas apresentadas pela droga descoberta por Paul Ehrlich mobilizou o trabalho de médicos e cientistas, de modo a desenvolver terapêuticas direcionadas para a doença e mais eficazes (Souza, 2005).

A penicilina foi descoberta por Alexandre Fleming em 1928 (Pereira & Pita, 2005), embora o seu isolamento tenha ocorrido apenas em 1938 e a sua forma purificada em 1940. As suas qualidades antibióticas foram então comprovadas, assim como a sua não toxicidade por Howard Florey e Ernst Chain (Florey & Chain, 1940). Os mesmos autores demonstraram os efeitos antibacterianos da penicilina em seres humanos em 1941 (Abraham *et al.*, 1941; Ratcliff, 1945).

A sensibilidade do treponema a este medicamento e a rapidez da resposta com regressão das lesões primárias e secundárias com apenas uma dose são vantagens que permanecem até hoje. A penicilina continua como droga de escolha para o tratamento de todas as fases da sífilis (primária, secundária e terciária), sendo o antibiótico recomendado no tratamento de mulheres grávidas. A dosagem e a duração do tratamento dependem do estágio da sífilis e em caso de alergia existem alternativas recomendadas pela OMS (Avelleira & Bonitto, 2006; Douglas *et al.*, 2009; Stamm,

2010; Blencowe *et al.*, 2011; Stamm, 2014). As mulheres grávidas com alergia comprovada à penicilina, após testes de sensibilidade, devem ser encaminhadas para um especialista para dessensibilização à penicilina, antes do tratamento com esse medicamento, e esse procedimento deve ser realizado em ambiente hospitalar, não sendo recomendável a sua realização em centros de atenção primária (OMS, 2003). Em locais onde não é possível fazer a dessensibilização, estas mulheres devem ser tratadas com eritromicina 500 mg por via oral de quatro em quatro horas, durante 30 dias; entretanto, a grávida não deve ser considerada adequadamente tratada para fins de transmissão fetal, pelo que é obrigatório investigar e tratar adequadamente a criança logo após o seu nascimento (WHO, 2016).

Até ao momento, não foram documentados casos de resistência a este antibiótico. Em mulheres grávidas com sífilis, o uso de penicilina reduz significativamente o risco de sífilis congênita (SC), morte fetal e parto prematuro. A detecção de sífilis materna e o tratamento com pelo menos 2,4 milhões de unidades de penicilina reduzem a incidência de SC (Wendel *et al.*, 2002; Blencowe *et al.*, 2011).

Para que o feto não seja infectado por *Treponema pallidum*, a mulher grávida deve ser diagnosticada e tratada adequadamente e atempadamente. De acordo com o manual de eliminação de sífilis congênita da OMS, 2008, a grávida considera-se adequadamente tratada quando todas as alíneas seguintes são cumpridas: a) a terapêutica foi efetuada comprovadamente com penicilina; b) na dose recomendada para a fase clínica da doença e com o intervalo correto; c) o seu parceiro foi tratado ao mesmo tempo; d) o preservativo utilizado durante o período de tratamento; e) este terminou 30 dias antes do parto e f) o VDRL foi efetuado mensalmente com resultados apresentando diminuição do título de anticorpos (WHO, 2008).

No tratamento da neurosífilis a droga escolhida é a penicilina cristalina pela capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica. A dose recomendada varia de 2 a 4 000 000UI, por via endovenosa, de quatro em quatro horas, no total de 12 a 24 000 000UI/dia durante 14 dias. O esquema alternativo consiste na administração de 1, 2 milhões de IU por injeção intramuscular uma vez ao dia e probenecide 500 mg por via oral quatro vezes ao dia, ambos durante 10 - 14 dias. Este esquema deve ser utilizado apenas em doentes em que esteja garantida a sua monitorização depois de terem alta

(OMS, 2005). Em Moçambique, as recomendações para a terapêutica da sífilis são exatamente as mesmas (MISAU, 2006).

As diretrizes nacionais para o tratamento sindrómico recomendam que, independentemente dos resultados de testes laboratoriais, todas as utentes com úlcera genital na altura da visita pré-natal devem ser tratadas com uma dose de penicilina benzatínica 2,4mUIM, em conjunto com Azitromicina oral 1mg e Aciclovir 400mg 3x/dia x 7 dias (MISAU, 2011).

Em Moçambique, a vigilância da sífilis durante a gravidez é efetuada simultaneamente de forma conjunta com a do HIV, através da realização de testes serológicos não treponémicos e treponémicos para deteção de anticorpos contra *T. pallidum* (MISAU, 2011).

As unidades sanitárias (US) constituem a base da rede de vigilância e têm laboratórios, nos quais se podem efetuar técnicas não treponémicas como o RPR. A ronda de vigilância epidemiológica é um programa do Ministério de Saúde de Moçambique (MISAU), que tem como objetivo acompanhar as alterações da prevalência da infeção por HIV e por *T. pallidum* aos níveis regional e nacional ao longo do tempo, assim como avaliar o seu impacto demográfico. Este programa tem sido realizado de dois em dois anos, em mulheres grávidas de 15-49 anos, atendidas nas consultas pré-natais (CPN). Os dados obtidos durante as rondas são utilizados para estimar a prevalência do VIH e sífilis na população geral do país (MISAU, 2011). Na ronda de 2004 de vigilância de sífilis utilizou-se o teste rápido treponémico Determine Syphilis (Abbott Laboratories, país de fabrico desconhecido) em todos os postos sentinela, enquanto que em 2007 se voltou a usar a técnica de RPR. Em 2008, o Sistema Nacional de Saúde introduziu o teste rápido treponémico SD Bioline 3.0 (Standard Diagnostics, Coreia do Sul) e em 2009 utilizou-se o RPR (vários fabricantes) e ou SD Bioline em paralelo. Na **Tabela 2** estão descritos os testes utilizados para o diagnóstico de sífilis que foram utilizados em cada ronda, de acordo com o ano, desde 2000 (MISAU, 2011).

Tabela 2. Diferentes tipos de teste utilizados para o diagnóstico de sífilis desde 2000-2009 em Moçambique (Ronda de vigilância epidemiológica 2009)

Tetes	2000	2001		2002	2004	2007	2009
RPR (não-treponémico)	X					X	X
POCT (treponémico)		X		X	X		X

As recomendações do MISAU (2008) referem que o teste POCT nas mulheres grávidas e no seu parceiro sexual deve ser utilizado no primeiro e no terceiro trimestres de gravidez.

Quando o teste POCT não está disponível, o diagnóstico pré-natal da sífilis pode efetuar-se através do rastreio da sífilis por um teste não treponémico o qual, nestes casos, é uma alternativa ao teste treponémico. Durante a ronda de vigilância de 2009, as grávidas foram testadas com ambos os métodos, POCT e RPR. A fim de assegurar uma vigilância apropriada durante as rondas, os seguintes algoritmos de tratamento têm sido seguidos, de acordo com as **Figuras 1 e 2** (MISAU, 2011).

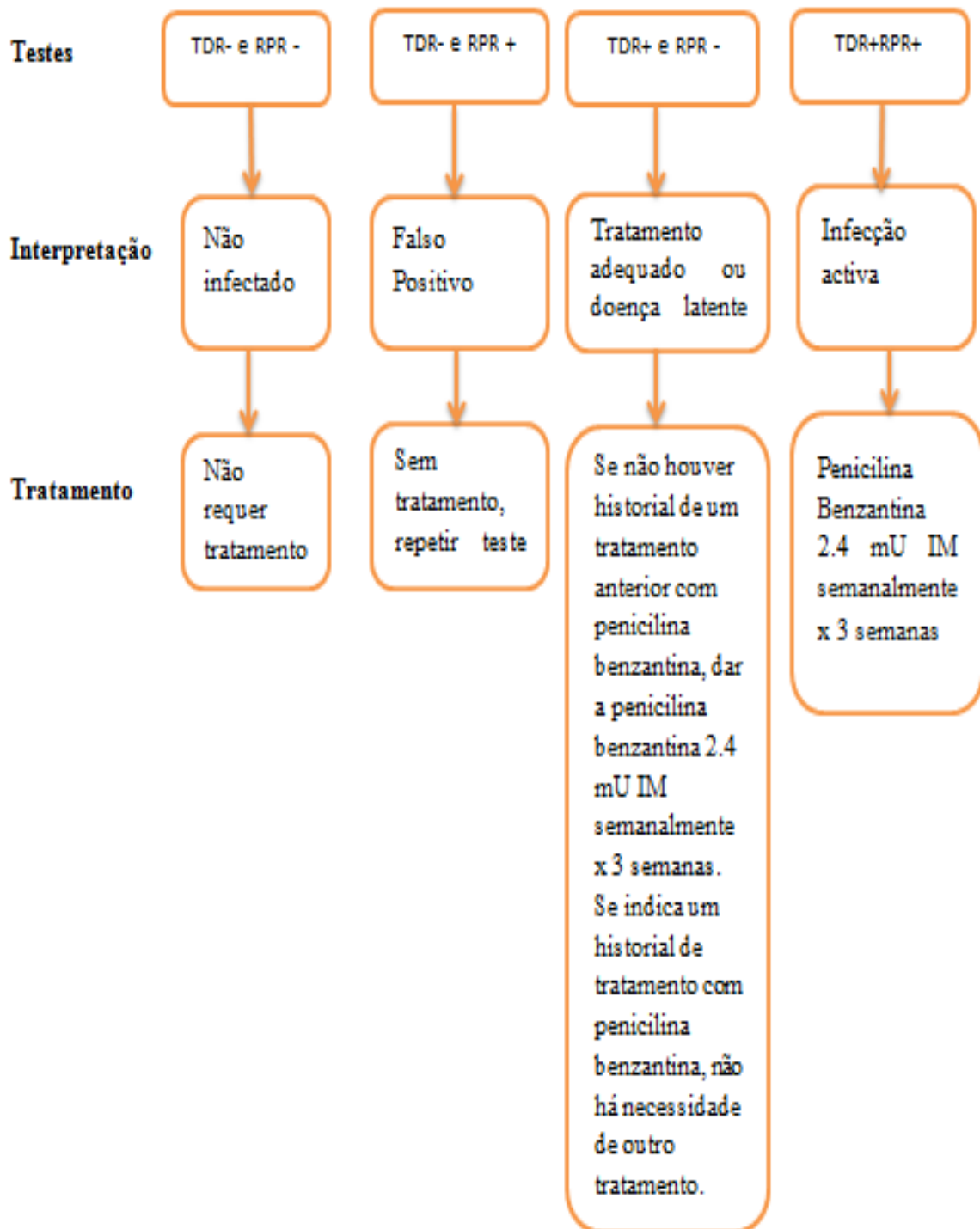


Figura 1. Algoritmo para o rastreio e terapêutica da sífilis adquirida (Ronda de vigilância epidemiológica, 2009).

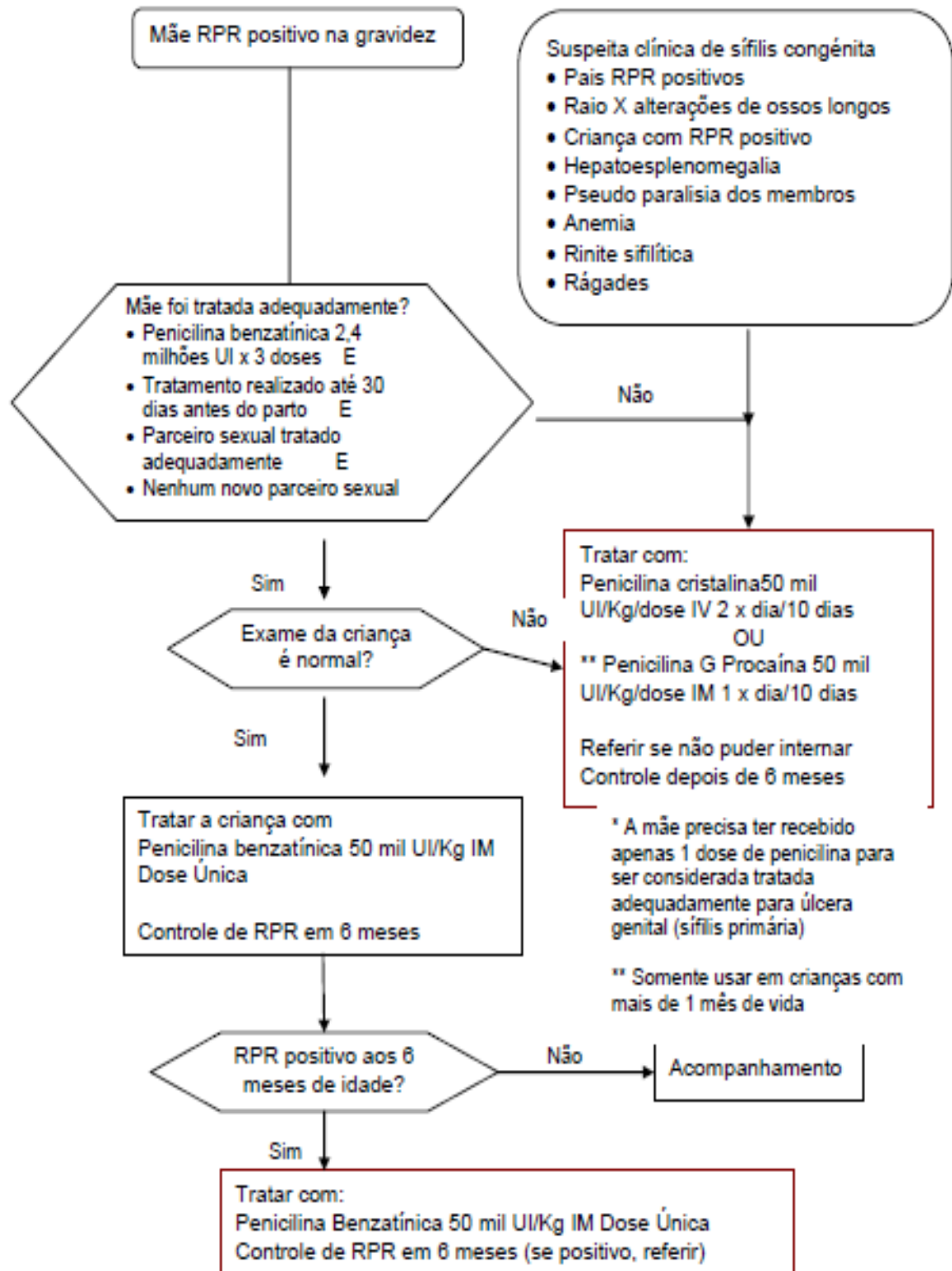


Figura 2. Algoritmo para o rastreio e terapêutica de sífilis congênita (Guião de tratamento de Infecções de Transmissão Sexual, 2006).

O controlo da sífilis tem como objetivo final a interrupção da cadeia de transmissão e consequente prevenção de novos casos. Para que o feto não seja infetado por *Treponema pallidum*, a mulher grávida deve ser diagnosticada e tratada adequadamente e atempadamente (OMS, 2008). Na deteção de casos, a introdução do teste rápido no diagnóstico da sífilis na grávida e no seu parceiro sexual é muito importante, sobretudo em locais remotos de alta prevalência e de fracos recursos. Em situações especiais, como o aumento localizado do número de casos, o tratamento profilático poderá ser avaliado, mas sempre com muito cuidado (Aliveira & Bonitto, 2006).

A prevenção de novos casos deverá também incluir a informação para a população em geral e, especialmente, para as populações mais vulneráveis (trabalhadoras do sexo, utilizadores de drogas intravenosas, homens que têm sexo com homens (HSH), etc.) sobre a forma de transmissão, sinais clínicos e complicações, tratamento e formas de evitar comportamento de risco, assim como acerca do papel do preservativo na prevenção das IST e sobre os locais onde está disponível. Ainda a informação de onde e como se disponibilizam o diagnóstico e o tratamento de forma a que todos os indivíduos suspeitos de ter contraído uma IST, incluindo o HIV, possam a eles recorrer, deve também ser fornecida. É importante o aconselhamento do indivíduo que procura uma consulta de IST, independentemente de ter sintomatologia ou de estar infetado e todos devem efetuar rastreio para HIV e sífilis, uma vez que é uma oportunidade que nunca se deve perder (OMS, 2005). A necessidade da comunicação ao parceiro sexual no caso do indivíduo que nos procura estar infetado e o estímulo ao uso do preservativo na relação sexual devem ser reforçados (Rompalo, 2001).

Embora desde meados dos anos 90, a Health Alliance International (HAI), em parceria com o Ministério de Saúde em Moçambique (MISAU), tenha iniciado um programa focado na melhoria do rastreio e tratamento da sífilis na região centro de Moçambique, o impacto atual da sífilis, as características desta infeção e o tratamento durante a gravidez são pouco conhecidos. Além disso, as características associadas com o nível de rastreio da sífilis nas consultas pré-natais não têm sido descritas (Montoya *et al.*, 2006; Gloyd *et al.*, 2007; Viegas *et al.*, 2015).

Os resultados obtidos nesta tese permitirão caracterizar a infeção por *T. pallidum* nas mulheres grávidas que vão à consulta pré-natal no Centro de Saúde da Ponta Gêa,

incluindo estimar o número de casos de sífilis em mulheres grávidas, caracterizar as consultas pré-natais no que diz respeito ao rastreio e tratamento da sífilis nas mulheres grávidas e nos seus parceiros sexuais. Esta caracterização poderá ser utilizada para orientar a política local, regional ou nacional, de modo a contribuir para a eliminação da sífilis congénita no país, pelo que este estudo nos parece ser de toda a relevância.

2. OBJETIVOS

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

- ❖ Caracterizar a infecção por *Treponema pallidum* em mulheres grávidas na Cidade da Beira nos anos 2013, 2014, 2015 e 2016, com vista a uma eventual proposta de melhoria dos cuidados de saúde pré-natais, no que diz respeito à sífilis na grávida.

2.2. Objetivos específicos

- ❖ Analisar retrospectivamente os dados do inquérito de rotina e laboratoriais no que diz respeito à infecção por *Treponema pallidum* referentes a mulheres grávidas observadas na consulta pré-natal do Centro de Saúde da Ponta Gêa dos anos 2013, 2014, 2015 e de forma prospetiva de abril a junho de 2016.
- ❖ Analisar as características da consulta pré-natal do Centro de Saúde da Ponta Gêa e comportamento das mulheres grávidas em relação à importância da vigilância pré-natal (de acordo com a ficha de dados em anexo) observadas nas consultas pré-natais ou na altura do parto, de abril a junho de 2016.
- ❖ Determinar a prevalência e as características da infecção por *treponema pallidum* em mulheres grávidas (de acordo com o resultado dos testes serológico) observadas na consulta pré-natal do Centro de Saúde da Ponta Gêa de abril a junho de 2016.

3. METODOLOGIA DE ESTUDO

3. METODOLOGIA DE ESTUDO

3.1. Descrição da área de estudo

Este estudo foi realizado no Centro de Saúde da Ponta Gêa. Esta unidade sanitária está entre as seis unidades sanitárias do setor público com maior número de utentes na cidade da Beira e é o Centro de Saúde com melhor prestação de serviços (Pereira *et al.*, 2012). Nesta unidade são esperadas mensalmente cerca de 100 consultas pré-natais, pelo que tem sido utilizada como posto sentinela nas rondas vigilâncias de sífilis e de HIV (MISAU, 2011) (**Figura 3**)



Figura 3. Centro de Saúde da Ponta Gêa

Fonte:https://www.google.pt/search?q=centro+de+saude+de+ponta+gea&espv=2&biw=1024&bih=555&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwit_KqCwtPQAhUDPQKHdv6BOwQ_AUIBygC&dpr=1.25.

A cidade da Beira é a capital da província de Sofala, está localizada a cerca de 1190 km a norte de Maputo, no centro da costa do Oceano Índico. É uma cidade portuária no Canal de Moçambique. O município tem uma área de 633 km², uma altitude média de 14 metros acima do nível do mar e está situado nas coordenadas 19° 50' sul e 34° 51'

leste. Tem limite ao norte e oeste com o distrito de Dondo, a leste com o Oceano Índico e ao sul com o distrito de Búzi (INE, 2007).

A cidade está localizada numa região pantanosa, junto à foz do rio Púngue e sobre alongamentos de dunas de areia ao longo da costa do Índico. A vegetação natural é caracterizada por terras baixas, litoral com mangais e um clima tropical húmido chuvoso de savana, com temperaturas elevadas e húmidas no verão, especialmente durante a estação das monções de verão (hemisfério sul), que têm lugar nos meses entre Outubro a Fevereiro (INE, 2007).



Figura 4. Cidade da beira, praça do município

Fonte:https://www.google.pt/search?q=cidade+da+beira+em+mo%C3%A7ambique&espv=2&biw=1024&bih=555&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj_guOZXtPQAhVDOBQKHdKWBvQQ_AUIBigB.

Sofala é uma província de Moçambique, que está dividida em 12 distritos: Caia, Chemba, Cheringoma, Chibabava, Dondo, Gorongosa, Machanga, Maringué, Marromeu, Muanza, Nhamatanda, Búzi. A província situa-se na região centro do país, com uma longa costa, numa reentrância do canal de Moçambique. O rio Zambeze e as províncias de Tete e da Zambézia limitam a norte e a nordeste, o Oceano Índico a leste, o rio Save e a província de Inhambane a sul e a província de Manica a oeste (**Figura 5**) (INE, 2007).

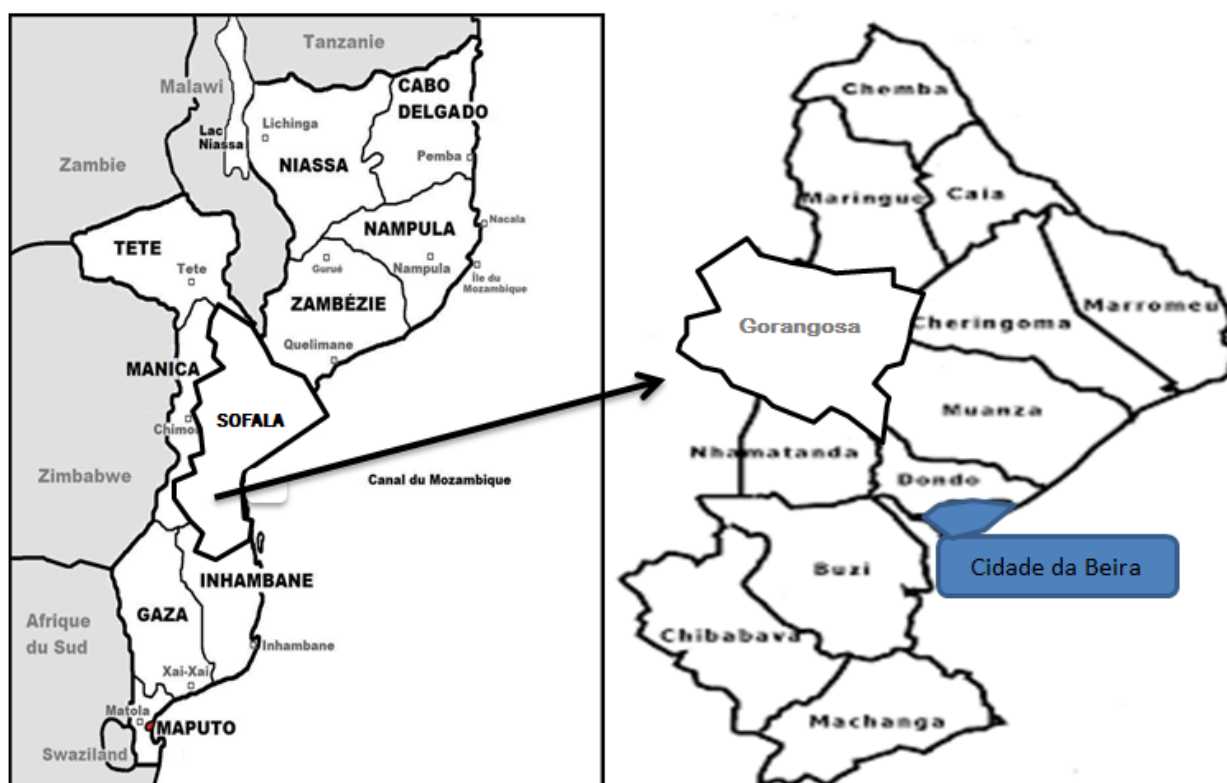


Figura 5. Localização geográfica da cidade da Beira, província de Sofala, Moçambique

Fonte: <https://www.google.pt/search?q=mapa+de+moçambique+provincias+e+distritos>.

3.2. Tipo e população do estudo

Este estudo é do tipo epidemiológico descritivo transversal, no qual foram incluídos dois grupos de mulheres grávidas: um grupo retrospectivo e um prospetivo. O primeiro correspondeu a mulheres grávidas observadas no Centro de Saúde durante os anos de 2013, 2014 e 2015 com o teste rápido para sífilis reativo. A seleção dos indivíduos a integrar este grupo foi aleatória, através da análise de 7 livros de cada ano arquivados nos Centros de Saúde da Ponta Gêa, dos quais foram retiradas as variáveis de interesse para esta investigação para a ficha de dados (**Ficha 1 em anexo**).

O grupo prospetivo foi constituído por mulheres grávidas observadas nas consultas pré-natais do mesmo Centro de Saúde, de abril a junho de 2016. O convite a estas mulheres para participar no estudo foi efetuado por uma enfermeira treinada em para a colheita de dados e o consentimento informado foi obtido durante as habituais palestras das consultas pré-natais. Após a obtenção do consentimento informado foi realizada colheita de sangue, segundo as recomendações de colheita e processamento de amostras em uso neste centro de saúde. O local de realização das análises foi no Laboratório de Bioquímica do Centro de Saúde da Ponta Gêa. De forma paralela foram também

colhidos dados clínicos das mulheres grávidas com testes reativos de sífilis para a ficha de dados (**Ficha 2 em anexo**).

As mulheres grávidas incluídas no grupo prospectivo e com amostras reativas por meio de teste rápido treponémico de sífilis (Syphilis SD) foram submetidas a um teste RPR. As mulheres com reatividade para ambos os testes foram analisadas no que diz respeito às características da infecção por *T. pallidum* e monitorizadas, tendo como objetivo verificar se a sua terapêutica foi adequada e de acordo com a fase clínica da infecção (**Figura 3**).

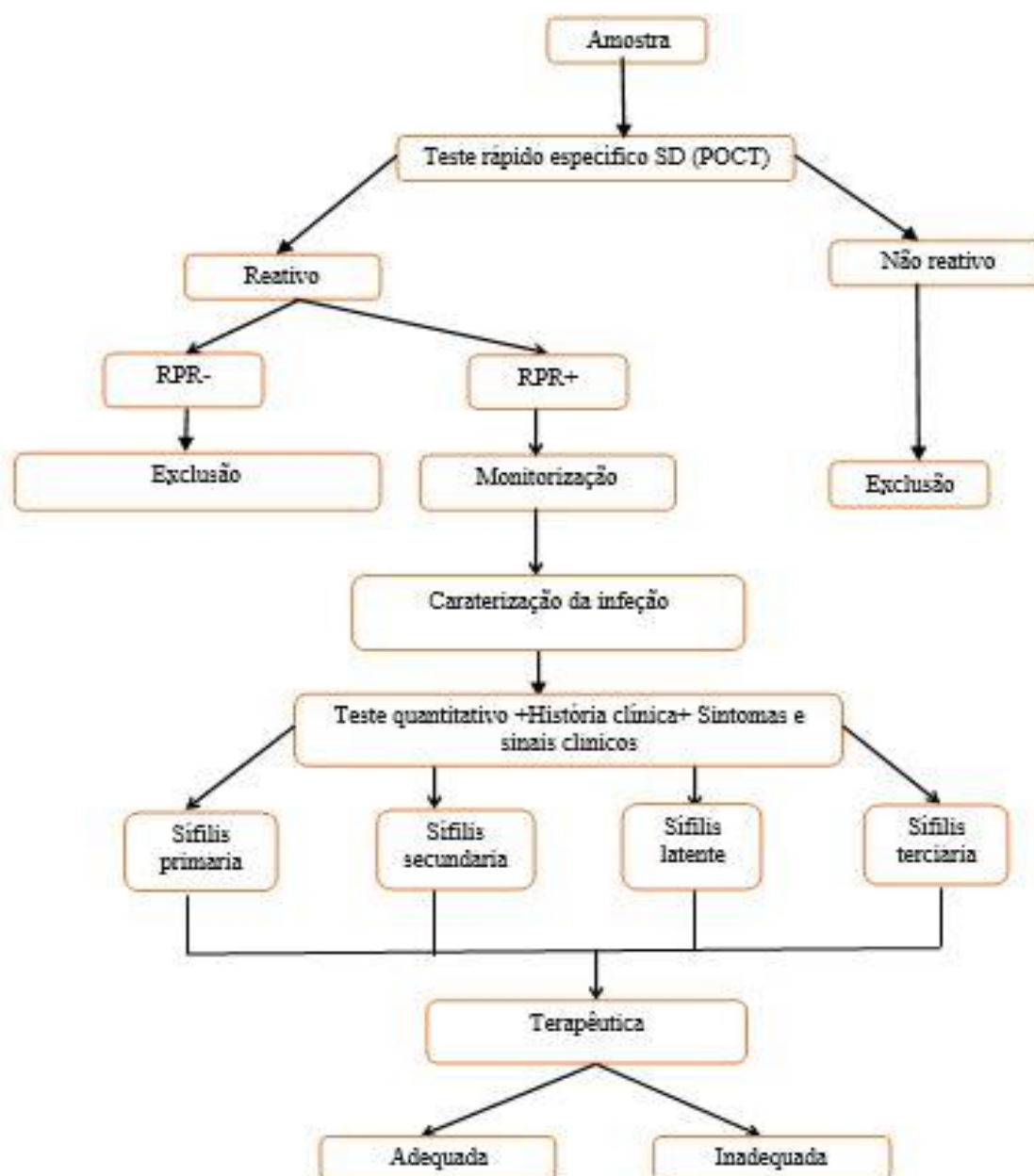


Figura 6. Fluxograma dos testes laboratoriais e do estágio da sífilis para caracterização da infecção.

Para o estudo retrospectivo, o cálculo da prevalência foi efetuado utilizando a fórmula abaixo descrita (**Quadros 1 e 2**), sendo um caso de sífilis definido como qualquer mulher com amostras com resultado reativo no teste Syphilis SD (POCT). No estudo prospectivo, a definição de caso foi definido como qualquer mulher, cujos resultados foram reativos nos testes POCT e RPR.

Quadro 1. Fórmula de cálculo de prevalência no estudo retrospectivo

$$P = \frac{\text{Casos de sífilis (SD+)}}{\text{Número de mulheres incluídas no estudo}} \times 100\%$$

Quadro 2. Fórmula de cálculo de prevalência no estudo prospectivo

$$P = \frac{\text{Casos de sífilis (SD + e RPR+)}}{\text{Número de mulheres incluídas no estudo}} \times 100\%$$

As mulheres cujas amostras demonstraram reatividade apenas no teste SD foram consideradas como tendo sífilis tratada.

3.3. Rastreio da infecção por *T. pallidum*

O sangue total de cada uma das mulheres grávidas foi colhido para um tubo de heparina, transportado para o laboratório e centrifugado a 2500 rotações por minuto (rpm), durante cinco minutos. Após centrifugação, removeu-se o plasma com uma micropipeta, o soro foi de seguida testado para deteção de anticorpos contra *T. pallidum* através de um teste rápido treponémico (Syphilis SD 3.0). A confirmação diagnóstica foi efetuada com um teste não treponémico (Teste RPR-Rapid Plasma Reagin).

3.3.1. Teste rápido syphilis 3.0 SD BIOLINE

O teste 3.0 SD BIOLINE é em ensaio imunocromatográfico de fase contínua para a deteção qualitativa dos anticorpos de todos os isotipos (IgG, IgM, IgA) de *T. pallidum*. Os antigénios de *T. pallidum* utilizados são recombinantes de 15 kD e 17kDa. Para a realização deste grupo de testes podem ser usadas amostras de soro, plasma ou sangue. O processamento deste teste não necessita de equipamentos, sendo o seu armazenamento à temperatura ambiente (2-30 ° C).

Em todas as amostras incluídas no estudo foi efetuada uma avaliação qualitativa pelo POCT, segundo as instruções da casa comercial. O plasma (10ul) foi removido com a ajuda de uma pipeta para o poço do teste destinado para tal e de seguida adicionaram-se quatro gotas do diluente, aguardando-se um intervalo de 20 minutos para obtenção do resultado. Quando o controle não era visível, o teste era descartado e testava-se a amostra com um novo teste.

3.3.2. Teste não treponémico

O teste RPR utilizado neste estudo foi o Macro-Vue-RPR Card Test. Esta técnica tem como base o método de floculação e utiliza como antigénio uma suspensão estabilizada de partículas de carvão, contendo cardiolipina, colesterol, lecitina, ácido etileno diamino tetracético (EDTA) e cloreto de colina. O EDTA estabiliza o antigénio, dispensando a necessidade de preparação diária, como é necessário quando se utiliza o teste VDRL e o cloreto de colina torna desnecessária a inativação do soro. As partículas de carvão tornam possível a leitura macroscópica da reação. O teste foi executado segundo o protocolo estabelecido pela casa comercial na avaliação qualitativa. O resultado obteve-se em menos de 30 minutos, sendo por isso que o RPR pode ser considerado um teste rápido, embora não point of care.

3.3.3. Avaliação qualitativa

Em todas as amostras de sangue incluídas no estudo foi efetuada a sua avaliação qualitativa pela técnica de RPR. Para tal, colocou-se com a ajuda de uma pipeta uma gota (50 µl) de amostra não diluída em um dos círculos do cartão fornecido pela casa comercial, espalhando-a por toda a superfície do mesmo. De seguida, adicionou-se uma gota de suspensão de antigénio, agitou-se e colocou-se o cartão no agitador rotatório automático a 100 rpm durante 8 minutos. Para verificar a correta execução da técnica e o estado dos reagentes, executou-se em simultâneo com os controlos positivo e negativo. A leitura foi efetuada sob boa fonte luminosa. O teste foi considerado reativo quando visualizada floculação (presença de grumos pretos) e não reativo na sua ausência.

3.4. Gestão de dados

Os dados foram obtidos nas enfermarias das consultas pré-natais do Centro de Saúde da Ponta Gêa e consistiram em dados sociodemográficos, sintomas, sinais clínicos e resultados de testes laboratoriais com base em fichas adequadas para a recolha de dados retrospectivos e prospetivos. De seguida, as fichas foram levadas para as instalações do Centro de Investigação em Saúde Operacional de Beira (CIOB) pertencente ao Instituto Nacional de Saúde de Moçambique (INS), localizada no mesmo recinto onde se encontra instalado o Centro de Saúde da Ponta Gêa, para digitação e arquivo dos mesmos. A informação obtida foi inserida num ficheiro do programa, tendo sido selecionados e treinados digitadores independentes para trabalhar de acordo com o processo de dupla digitação para a entrada e comparação dos dados. As diferenças verificadas foram corrigidas pelos investigadores do estudo com base nas fichas de colheita de dados que se encontravam arquivadas nas instalações do CIOB. Os ficheiros eletrónicos eram gravados num disco rígido separado e num “drive” USB. Ao longo deste processo foram excluídas algumas fichas por falta de alguns dados.

3.5. Análise estatística

Os dados foram analisados pelos programas SPSS, tendo sido utilizado um intervalo de confiança de 95% e um erro admissível de 5%. As frequências relativas foram calculadas através deste programa. Os dados foram analisados de forma conjunta pelos investigadores.

3.6. Considerações éticas

Este protocolo de estudo foi submetido à aprovação do Comité Nacional de Bioética para a Saúde (Maputo, Moçambique) e deste dado conhecimento à Comissão de Ética do Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova de Lisboa. Este estudo foi realizado de acordo com as "boas práticas clínicas" (GCP) e todos os requisitos regulamentares aplicáveis.

4. RESULTADOS GLOBAIS

4. RESULTADOS GLOBAIS (estudos retrospectivo e prospectivo)

Na globalidade, um total de 26512 mulheres grávidas foram incluídas no estudo, das quais 26250 (99%) no estudo retrospectivo dos anos de 2013, 2014 e 2015. Os seus dados, referentes aos três anos em estudo, foram retirados dos 21 livros de registo da consulta pré-natal do centro de saúde de Ponta da Gêa e todas tinham os resultados do POCT para sífilis registado. Do estudo prospectivo fizeram parte 262/26512 (1%) (Tabela 3).

Tabela 3. Número de mulheres grávidas incluídas no estudo, de acordo com o ano de diagnóstico.

Estudo	Ano de diagnóstico				Total	
	2013	2014	2015	2016	N	%
Retrospectivo	8750	8750	8750	—	26250	99,0
Prospectivo	-	-	-	262	262	1,0
Total	8750	8750	8750	262	26512	100,0

Capítulo IV - Resultados globais (estudos retrospectivo e prospetivo)

4.1. Resultados do estudo retrospectivo

Neste estudo, a média de idades das 26512 grávidas foi de 25,8 com base em 95% de intervalo de confiança, tendo sido o limite inferior de 25,1 e superior de 26,5, mediana de 24 e moda de 22. Do total das mulheres estudadas, 286/26250 (1,1%) foram reativas para o teste rápido SD de sífilis e 25964/26250 (99,9%) não reativas. Nos anos de 2013, 2014 e 2015, o teste rápido SD foi reativo em 56/8750 (0,64%), 89/8750 (1%) e 141/8750 (1,6%), respetivamente. Das mulheres cuja as amostras eram reativas, 164/286 (57,3%) encontravam-se na faixa etária entre os 18-25 anos de idade, 61/286 (21,3%) entre os 26-30, 44/286 (15,4%) tinham de 31 a 35 e 17/286 (6 %) de 36-40 anos de idade (**Tabela 4**).

Tabela 4. Reatividade do teste rápido nas mulheres incluídas no estudo, de acordo com a sua faixa etária.

Idade da Participante	Ano de diagnóstico						Total	
	2013		2014		2015			
	N	%	N	%	N	%	N	%
18-25	26	46,4	48	53,9	90	63,8	164	57,3
26-30	13	23,3	24	27,0	24	17,0	61	21,3
31-35	11	19,6	14	15,7	19	13,5	44	15,4
>36	6	10,7	3	3,4	8	5,7	17	6,0
Total	56	100,0	89	100,0	141	100,0	286	100,0

Das 286/26250 (1,1%) mulheres cujo teste rápido SD para sífilis foi reativo, 44/286 (15,4%) não receberam tratamento e 242/286 (84,6%) foram tratadas. No entanto, apenas 43/286 (15%) receberam três doses de penicilina benzatínica de 2,4 milhões UI, intramuscular (1,2 milhão UI em cada glúteo) semanalmente durante três semanas, sendo a dose total de 7,2 milhões UI; 69/286 (24,1%) fizeram duas doses de penicilina benzatínica, 2,4 milhões UI, (1,2 milhão UI em cada glúteo) semanalmente durante 2 semanas, numa dose total de 4,8 milhões UI e 130/286 (45,5%) uma dose penicilina benzatínica 2,4 milhões UI, em dose única (**Tabela 5**).

Capítulo IV - Resultados globais (estudos retrospectivo e prospetivo)

Tabela 5. Terapêutica das mulheres grávidas cujas amostras foram reativas no teste rápido (por ano de diagnóstico).

Tratamento de Sífilis	Ano de diagnóstico						Total	
	2013		2014		2015			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Não tratada	2	3,6	36	40,4	6	4,3	44	15,5
Uma dose	14	25,0	18	20,4	98	69,5	130	45,5
Duas doses	24	42,9	19	21,3	26	18,4	69	24,1
Três doses	16	28,5	16	17,9	11	7,8	43	15,0
Total	56	100,0	89	100,0	141	100,0	286	100,0

Tal como descrito na **Tabela 6**, de entre as mulheres com amostras reativas foram a uma consulta 163/286 (57%) mulheres, 122/286 (42,7%) a duas ou três e 1/286 (0,3%) a quatro consultas. Em cada um dos anos estudados foram a uma consulta 19/56 (33,9%), 53/89 (59,6%) e 91/141 (64,5%) grávidas, 37/56 (66,1%), 36/89 (40,4%), 49/141 (43,8%) a duas ou três consultas, respetivamente em 2013, 2014 e 2015; apenas 1/141 (0,7%) foi a três ou quatro consultas no ano de 2015.

Tabela 6. Número de consultas das mulheres grávidas reativas incluídas no estudo (por ano de diagnóstico).

Número de Consulta	Ano de diagnóstico						Total	
	2013		2014		2015			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Uma consulta	19	33,9	53	59,6	91	64,5	163	57,0
Duas ou três consultas	37	66,1	36	40,4	49	43,8	122	42,7
Quatro consultas	0	0,0	0	0,0	1	0,7	1	0,3
Total	56	100,0	89	100,0	141	100,0	286	100,0

Em relação à presença da infeção por *T. pallidum* nos parceiros sexuais, somente 2/286 (0,7%) dos parceiros efetuaram teste de rastreio para a sífilis, 6/286 (2,1%) foram notificados e não vieram à consulta e em 278/286 (97,3%) não constava nenhuma informação sobre a realização dos testes no livro de consultas pré-natal. Analisando cada um dos anos estudados, todos os parceiros sexuais com informação nos livros de

Capítulo IV - Resultados globais (estudos retrospectivo e prospectivo)

registro pertenceram ao ano de 2013, sendo que de entre os que efetuaram rastreio, 1/2 (50 %) teve amostras que demonstraram reatividade no POCT e 1/2 (50 %) não apresentaram reatividade. A ausência de informação sobre o rastreio dos parceiros sexuais verificou-se em relação aos anos de 2014 e de 2015 e a todos os parceiros sexuais das mulheres infetadas destes anos (**Tabela 7**).

Tabela 7. Número de parceiros sexuais que efetuaram teste para rastreio de sífilis (por ano de diagnóstico).

Resultado	Ano de diagnóstico						Total	
	2013		2014		2015			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Não reativo	1	1,8	0	0,0	0	0,0	1	0,3
Reativo	1	1,8	0	0,0	0	0,0	1	0,3
Não feito	6	10,7	0	0,0	0	0,0	6	2,1
Não consta	48	85,7	89	100,0	141	100,0	278	97,3
Total	56	100,0	89	100,0	141	100,0	286	100,0

A terapêutica dos parceiros sexuais não foi efetuada em 261/286 (91,3%), sendo que 25/286 (9,7%) foram tratados. Na globalidade, três doses de penicilina foram administradas em 13/25 (52%) dos parceiros, duas doses em 2/25 (0,7%) e a 10/25 (40%) uma dose. No ano de 2013, 13/56 (23,2%) dos parceiros sexuais receberam três doses de penicilina, 1/56 (1,8%) duas doses e 9/56 (16,1%) uma dose; em 2014, nenhum recebeu três doses nem duas e 1/89 (1,1%) uma dose; em 2015, ninguém recebeu três doses de tratamento nem uma, tendo 1/141 (0,7%) recebido duas doses. De entre os parceiros sexuais não tratados, 33/56 (58,9%), 88/89 (98,8%) e 140/141 (99,3), pertenceram, respetivamente, aos anos de 2013, 2014 e 2015 (**Tabela 8**).

Tabela 8. Terapêutica dos parceiros sexuais com penicilina benzatínica (por ano de diagnóstico).

Tratamento dos parceiros sexuais	Ano de diagnostico						Total	
	2013		2014		2015			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Nao tratado	33	12,6	88	33,7	140	53,6	261	91,3
Uma dose	9	90,0	1	10,0	0	0,0	10	3,5
Duas doses	1	50,0	0	0,0	1	50,0	2	0,7
Três doses	13	100,0	0	0,0	0	0,0	13	4,5
Total	56	19,6	89	31,1	141	49,3	286	100,0%

O teste rápido para a deteção de anticorpos contra o HIV foi efetuado em 186/286 (65 %) mulheres com amostras reativas para anticorpos contra *T. pallidum*, não tendo sido efetuado em 100/286 (35%). O resultado não constava dos livros de registo pré-natal nas restantes 57/286 (19,9%). As amostras das mulheres que efetuaram teste foram não reativas em 116/186 (62,4%), indeterminadas em 2/186 (1,1%) e reativas em 68/186 (36,6%). Para cada um dos anos estudados, respetivamente 2013, 2014 e 2015, foram não reativas as amostras de 21/56 (37,5%), 37/89 (41,6%) e 58/141 (43,9%) grávidas; indeterminadas em 0/56 (0%), 0/89 (0%) e 2/141 (1,4%) e reativas em 2/56 (3,5%), 33/89 (37,1%) e 33/141 (23,4%). Em 23/56 (41,1%), 15/89 (16,9%) e 5/141 (3%) amostras o teste não foi efetuado e em 10/56 (17,8%), 4/89 (4,4%) e 43/141 (30%) não havia informação na ficha clínica, respetivamente (**Tabela 9**).

De acordo com a **Tabela 9**, o tratamento anti-retroviral (TARV) foi prescrito a 29/68 (25%) mulheres grávidas, das quais 17/29 (58,6%) o estavam a efetuar e 12/29 (41,4%) não cumpriam a terapêutica recomendada. Em 39/68 (57,4%), esta informação não constava no livro de registo. Em relação à terapêutica antirretroviral (TARV) e em cada ano estudado encontravam-se medicadas, 0/56 (0%), 8/89 (47,1%) e 9/141 (6,4%) gestantes, respetivamente nos anos de 2013, 2014 e 2015. Das que não estavam medicadas, 0/56 (0%), 0/89 (0%) e 12/141 (8,5%) pertenciam, respetivamente, aos anos de 2013, 2014 e 2015. A informação não constava nos livros de registo pré-natais em 2/56 (3,6%), 25/89 (28,1%) e 12/141 (8,5%), respetivamente nos anos 2013, 2014 e 2015.

Capítulo IV - Resultados globais (estudos retrospectivo e prospetivo)

Tabela 9. Resultados dos testes de deteção de anticorpos contra o HIV e terapêutica anti-retroviral (TARV) (por ano de diagnóstico).

Ano de diagnóstico	Resultado de HIV	TARV das participantes com anticorpos contra o HIV						Total	
		Sim		Não		Não consta			
		N	%	N	%	N	%	N	%
2013	Negativo	0	0,0	21	5,5	0	0,0	21	37,5
	Positivo	0	0,0	0	0,0	2	5,9	2	3,6
	Não Feito	0	0,0	0	0,0	23	67,6	23	41,1
	Não Consta	0	0,0	1	4,5	9	26,5	10	17,8
	Total	0	0,0	22	100,0	34	100,0	56	100,0
2014	Negativo	0	0,0	37	100,0	0	0,0	37	41,6
	Positivo	8	100,0	0	0,0	25	56,8	33	37,1
	Não Feito	0	0,0	0	0,0	15	34,1	15	16,9
	Não Consta	0	0,0	0	0,0	4	9,1	4	4,4
	Total	8	100,0	37	100,0	44	100,0	89	100,0
2015	Negativo	0	0,0	58	70,8	0	0,0	58	42,3
	Positivo	9	100,0	12	14,6	12	24,0	33	24,1
	Não Feito	0	0,0	0	0,0	5	10,0	5	3,6
	Não consta	0	0,0	12	14,6	31	62,0	43	31,4
	Indeterminado	0	0,0	0	0,0	2	4,0	2	1,5
	Total	9	100,0	82	100,0	50	100,0	137	100,0
Total	Negativo	0	0,0	112	81,8	4	3,0	116	40,6
	Positivo	17	100,0	12	8,8	39	29,5	68	23,8
	Não Feito	0	0,0	0	0,0	43	32,6	43	15,0
	Não consta	0	0,0	13	9,4	44	33,3	57	19,9
	Indeterminado	0	0,0	0	0,0	2	1,6	2	0,7
	Total	17	100,0	137	100,0	132	100,0	286	100,0

Capítulo IV - Resultados globais (estudos retrospectivo e prospetivo)

4.2. Resultados prospetivos

Tal como anteriormente referido, o total das mulheres grávidas incluídas no estudo prospetivo foi de 262. A sua média de idades foi de 24,9 com base em 95% de intervalo de confiança, tendo sido o limite inferior de 23.7 e limite superior de 26, a mediana de 24 e a moda de 23.

Os testes para pesquisa de anticorpos não específicos RPR e o específico SD foram reativos nas amostras de 31/262 (11,8%) mulheres grávidas. O teste para pesquisa de anticorpos específico SD foi reativo nas amostras de 74/262 (28,2 %) e o não específico (RPR) foi não reativo nas amostras de 43/74 (58,1%), tal como descrito na **Tabela 10**.

Tabela 10. Resultados dos testes específicos (POCT) e inespecífico (RPR) para a deteção de anticorpos contra *Treponema pallidum*.

Resultado de teste		Resultados do POCT (Syphilis SD)				Total	
		Não reativo		Reativo			
		N	%	N	%	N	%
Resultado do teste RPR	Não reativo	188	100,0	43	58, 1	231	88,2
	Reativo	0	0,0	31	41, 9	31	11,8
Total		188	100,0	74	100,0	262	100,0

Do total das 262 mulheres grávidas estudadas, 137/262 (52,2%) encontravam-se na faixa etária entre os 18-25 anos de idade, 79/262 (30,2%) entre 26-30 anos, 35/262 (13,4%) entre 31-35 anos, 10/262 (3,8%) entre os 36-40 anos e 1/262 (0,4%) se encontrava acima dos 40 anos de idade. Das 137 que se encontravam na faixa etária entre os 18-25 anos de idade 41/137 (29,9%) mulheres eram reativas e 96/137 (70,1%) não reativas; 21/79 (26,6%), 8/35 (22,9%) e 3/10 (30%) das reativas apresentaram uma faixa etária, respetivamente entre os 26-30 anos, 31-35 anos e acima dos 36 anos de idade. Ainda no que diz respeito às mulheres com amostras não reativas, 58/79 (73,4%), 27/35 (77,1%) e 7/10 (70%) tinham, respetivamente, entre os 26-30 anos, 31-35 anos e acima dos 36 anos de idade (**Tabela 11**).

Quanto ao nível de escolaridade das 262 mulheres estudadas, 123/262 (46,9%) frequentaram o ensino primário, 103/262 (39,3) o ensino secundário, 28/262(10,7) o ensino superior e 8/262 (3,1%) não frequentaram nenhum nível de escolaridade. Das mulheres que frequentaram o nível primário, 53/123 (43,1%) tinham amostras reativas, sendo que em 70/123 (56,9%) as amostras foram não reativas não reativas; no ensino secundário e em 15/103 (14,6%) grávidas as amostras foram reativas, enquanto que em

Capítulo IV - Resultados globais (estudos retrospectivo e prospetivo)

88/103 (85,4%) foram não reativas; no ensino superior, o número de mulheres cujas amostras apresentaram reatividade foi de 6/28 (21,4%), enquanto que em 22/28 (78,6%) não foram detetados anticorpos anti-*T. pallidum* nas suas amostras (**Tabela 11**).

Tabela 11. Características sociodemográficas das participantes do estudo (faixa etária e nível de escolaridade).

Idade das participantes	Mulheres reativas		Mulheres não reativas		Total	
	N	%	N	%	N	%
18-25	41	55,4	96	51,0	137	52,2
26-30	21	23,4	58	31,0	79	30,2
31-35	8	10,8	27	14,3	35	13,4
36-40	3	4,1	7	3,7	10	13,8
>40	1	1,4	0	0,0	1	0,4
Total	74	100,0	188	100,0	262	100,0
Nível de escolaridade	N		N		N	
Primário (1 e 2 ^o grau)	53	71,6	70	37,2	123	46,9
Secundário	15	20,3	88	46,8	103	39,3
Superior	6	8,1	22	11,7	28	10,7
Sem escolaridade	0	0,0	8	4,3	8	3,1
Total	74	100,0	188	100,0	262	100,0

De entre as 262 mulheres grávidas estudadas, 35/262 (13,4%) eram professoras, 186/262 (71%) domésticas, 26/262 (9,9%) estudantes, 9/262 (3,4%) desempregadas e 6/262 (2,3%) pertenciam a outras categorias profissionais. Do grupo das grávidas que referiram ser domésticas, 57/186 (30,6%) apresentavam amostras reativas, enquanto que 129/186 (69,4%) tinham amostras não reativas; 8/35 (22,9%) eram reativas e 27/35 (77,1%) não reativas no grupo das professoras. O número de mulheres estudantes que apresentou reatividade nas suas amostras foi de 7/26 (26,9%), enquanto que 19/26 (73,1%) tiveram testes não reativos; 2/9 (22,2%) das reativas e 7/9 (77,8%) das não reativas encontravam-se desempregadas. Em relação às mulheres que pertenciam as outras categorias profissionais diferentes das acima mencionadas ou que não eram domésticas, 6/6 (100%) tinham amostras não reativas, não havendo nenhuma cujas amostras fossem reativas (**Tabela 12**).

Mensalmente, 181/262 (69,1%) mulheres tinham uma renda mensal entre os 1000-3000MT, 18/262 (6,9%) de 4000-7000 MT, 19/262 (7,3%) entre 8000-10000 MT, 8/262 (3%) tinham a renda acima de 10000MT e 36/262 (13,7%) não tinham nenhuma renda mensal. Os testes foram reativos nas amostras de 52/181 (28,7%) com a renda mensal entre 1000-3000MT, 7/18 (38,9%) de 4000-7000MT, 6/19 (31,6) 8000-

Capítulo IV - Resultados globais (estudos retrospectivo e prospetivo)

10000MT, 0/8 (0%) tinha renda acima de 10000MT e 9/36 (25%) não usufruíam de nenhuma renda mensal. Nas mulheres com amostras não reativas 129/181 (71,3%), 11/18 (61,1%), 13/19 (68,4%), 8/8 (100%) e 27/36 (75%) tinham, respetivamente, uma renda mensal entre 1000-3000MT, 4000-7000MT, 8000-10000MT e nenhum rendimento (**Tabela 12**).

Tabela 12. Características sociodemográficas das participantes do estudo (profissão e renda mensal).

Renda Mensal (MZN)	Mulheres reativas		Mulheres não reativas		Total	
	N	%	N	%	N	%
1000-3000	52	70,3	129	68,6	181	69,1
4000-7000	7	9,5	11	5,9	18	6,9
8000-10000	6	8,1	13	6,9	19	7,3
Acima de 10000	0	0,0	8	4,3	8	3,0
Sem renda	9	12,1	27	14,3	36	13,7
Total	74	100,0	188	100,0	262	100,0
Profissão das participantes	Mulheres reativas		Mulheres não reativas		Total	
	N	%	N	%	N	%
Doméstica	57	77,0	129	68,6	186	71
Professoras	8	10,8	27	14,4	35	13,4
Estudantes	7	9,5	19	10,1	26	9,9
Desempregada	2	2,7	7	3,7	9	3,4
Outros	0	0,0	6	3,2	6	2,3
Total	74	100,0	188	100,0	262	100,0

Se nos debruçarmos sobre o tipo de religião das mulheres incluídas no estudo, 162/262 (61,8%) professavam o protestantismo, 80/262 (30,6%) o catolicismo e 20/262 (7,6%) a fé muçulmana. Em relação às mulheres protestantes, 45/162 (27,8%) tinham amostras reativas, sendo que em 117/162 (72,2%) estas eram não reativas; 25/80 (31,3%) com amostras reativas e 55/ 80 (68,7%) não reativas eram católicas; o número de mulheres muçulmanas que apresentou reatividade foi de 4/20 (20%), sendo que das grávidas com amostras não reativas, 16/20 (80%) eram muçulmanas (**Tabela 13**).

No que diz respeito às línguas faladas, a língua Sena, Ndau, Machuabo, Macua, Nhúngue, Matsua e Changana eram faladas respetivamente por 70/262 (26,7%), 90/262 (34,4%), 29/262 (11,1%), 26/262 (9,2%), 13/262 (5%), 15/262 (7,2%), 4/262 (1,5%) participantes do estudo. Outras línguas eram faladas pelas restantes 15/262 (5,7%) mulheres. Se considerarmos as mulheres cujas amostras demonstraram ter anticorpos contra *T. pallidum*, 27/70 (38,6%), 23/90 (25,6%), 9/29 (31,0%), 7/26 (26,9%), 5/13

Capítulo IV - Resultados globais (estudos retrospectivo e prospetivo)

(38,5%) 2/15 (13,3%) e 1/4 (25%) falavam as línguas Ndau, Machuabo, Macua, Nhúngue, Matsua e Changana, respetivamente. Estas mesmas línguas eram faladas, respetivamente, por 43/70 (61,4%), 67/90 (74,4%), 20/29 (69%), 19/26 (73,1%), 8/13 (61,5%), 13/15 (86,7%) e 3/4 (75%) das participantes com amostras não reativas (Tabela13).

Tabela 13. Características sociodemográficas das participantes do estudo (etnia e religião).

Etnia	Mulheres reativas		Mulheres não reativas		Total	
	N	%	N	%	N	%
Sena	27	36,5	43	22,9	70	26,7
Ndau	23	31,1	67	35,6	90	34,4
Macua	7	9,5	19	10,1	26	9,2
Nhúngue	5	6,8	8	4,3	13	5
Matsua	2	2,7	13	6,9	15	5,7
Changana	1	1,4	3	1,6	4	1,5
Machuabo	9	12,2	20	10,6	29	11,1
Outras	0	0,0	15	8,0	15	5,7
Total	74	100,0	188	100,0	262	100,0
Religião	N		N		N	
	N	%	N	%	N	%
Protestantes	45	60,9	117	62,2	162	61,8
Católicas	25	33,9	55	29,3	80	30,6
Muçulmanas	4	5,4	16	8,5	20	7,6
Total	74	100,0	188	100,0	262	100,0

Neste estudo, viviam maritalmente 170/262 (64,9%) grávidas, das quais 48/170 (28,2%) apresentaram amostras reativas e 122/170 (71,8%) não reativas e não maritalmente 92/262 (35,1%), das quais nas amostras de 26/92 (28,3%) se detetaram anticorpos contra *T. pallidum*, o que não aconteceu em 66/92 (71,7%) (Tabela 14).

Do total das grávidas incluídas no estudo, 62/262 (23,7%) a gestação atual era a primeira e em 200/262 (76,3%) era a segunda ou mais. A pesquisa de anticorpos foi reativa no sangue de 18/62 (29%) mulheres que estavam na primeira gestação e em 56/200 (28%) na segunda ou mais, sendo que foi não reativa em 44/62 (71%) e 144/200 (72%) se encontravam, respetivamente, na primeira e na segunda ou mais gestações (Tabela 14).

Tabela 14. Características sociodemográficas das participantes do estudo (estado civil e número de gestações).

Estado civil	Mulheres reativa		Mulheres não reativo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Não vivem maritalmente	26	35,1	66	35,1	170	64,9
Vivem maritalmente	48	64,9	122	64,9	92	35,1
Total	74	100,0	188	100,0	262	100,0
Gestação	N		N		N	
Primeira	18	24,3	44	23,4	62	23,7
Duas ou mais	56	55,7	144	76,6	200	76,3
Total	74	100,0	188	100,0	262	100,0

De acordo com a **Tabela 15**, no primeiro trimestre foram à primeira consulta, 222/262 (84,7%), no segundo 32/262 (12,2%) e 8/262 (3,1%) no terceiro trimestre. Das 222 mulheres que foram a consulta no primeiro trimestre, 60/222 (27%) amostras eram reativas, enquanto que 162/222 (72,9%) não apresentaram reatividade; 12/32 (37,5%) e 2/8 (25%) amostras eram reativas e 20/32 (62,5%) e 6/8 (75%) não reativas pertencentes às mulheres que foram à consulta no segundo e terceiro trimestres de gravidez.

Tabela 15. Trimestre de gravidez das mulheres com teste rápido de sífilis reativo.

Trimestre de gravidez	Mulheres reativas		Mulheres não reativas	
	N	%	N	%
Primeiro	60	81,1	162	86,0
Segundo	12	16,2	20	11,0
Terceiro	2	2,7	6	3,0
Total	74	100,0	188	100,0

Às mulheres com amostras reativas pelos SD e RPR foram administradas três doses de penicilina a 12/31 (38,7%) destas mulheres, duas doses a 11/31 (35,5%), e uma dose em 8/31 (25,8). Apenas dois parceiros foram testados para sífilis e tratados com três doses, 2/31 (6,5%), sendo que os restantes não compareceram na unidade sanitária para o diagnóstico e tratamento, apesar de terem sido notificado (**Tabela 16**).

Tabela 16. Terapêutica de gravidez das mulheres com teste rápido de sífilis reativo.

Tratamento	N	%
Uma dose	11	35,5
Duas doses	8	25,8
Três doses	12	38,7
Total	31	100,0

A co-infecção HIV/sífilis foi detetada em 20/63 (31,7%) das grávidas com HIV, das quais 8/20 (40%) tinham sífilis ativa. Neste estudo, o número de mulheres não reativas para o VIH com reatividade nos testes de pesquisa de anticorpos anti- *T. pallidum* foi de 54/74 (73%) e nas participantes com POCT reativo (74), a pesquisa de anticorpos anti-HIV foi reativa em 20 (27%), tal como descrito na tabela 13. Relacionando apenas com sífilis ativa, o número de casos de HIV nestas participantes foi de 8/31 (25,8%), sendo que foi de 23/31 (74%) naquelas em que não foi diagnosticada sífilis ativa (**Tabela 17**).

Tabela 17. Relação entre os resultados dos testes de deteção de anticorpos contra o HIV e contra *T. pallidum* nas mulheres grávidas.

Resultados		Resultados dos testes para o diagnóstico de sífilis				Total	
		Não reativo		Reativo			
		N	%	N	%	N	%
Resultado do teste de pesquisa de anticorpos anti-HIV	Não reativo	145	77,1	54	73,0	199	76,0
	Reativo	43	22,9	20	27,0	63	24,0
Total		188	100,0	74	100,0	262	100,0

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

5.1. Discussão dos dados retrospectivos

A grande maioria das mulheres incluídas neste estudo encontrava-se na faixa etária entre os 18-25 anos de idade (57,3%) e o menor número acima 36 de anos de idade (6%) o que, se refletir o que se passa no resto do país, parece demonstrar que em Moçambique as mulheres engravidam numa idade jovem. Se juntarmos os grupos etários entre os 18 e os 30 anos, verifica-se que 78,6% das participantes do estudo se encontram nestes grupos. Estes resultados enquadram-se nos que foram publicados pelo Instituto Nacional de Estatística de Moçambique (INE) em 2012 para a província de Sofala, no qual se constata que os níveis mais altos de fecundidade se registam nos grupos etários dos 18 aos 30 anos (INE, 2012). Neste estudo, não foi possível analisar o número correto de mulheres grávidas adolescentes, uma vez que todas as com menos de 18 anos foram excluídas do estudo. No entanto, a taxa de fertilidade nas adolescentes em Moçambique não deve ser muito diferente da maioria dos outros países da África subsariana, já que se sabe que nesta região existe a maior taxa de gravidez adolescente de todo o mundo e que o seu declínio tem sido muito lento (United Nations, 2015). A OMS define “Adolescência como o período de crescimento e desenvolvimento humano que ocorre entre os 10 e os 19 anos” (WHO, 2016). Assim, no grupo de participantes incluídas no estudo, a prevalência de grávidas nestas idades ainda consideradas como adolescência foi de 12,9%.

Neste estudo retrospectivo de análise de dados dos anos de 2013, 2014 e 2015, o teste rápido foi reativo em cerca de 1,1% das grávidas. Esta percentagem, tendo ainda em conta que alguns destes casos podem não ser de sífilis ativa por se estar a utilizar um teste treponémico (neste estudo retrospectivo não existiam resultados de testes não específicos, já que apenas os testes específicos eram recomendados), parece-nos baixa quando comparada com outros países desta mesma região, nos quais a prevalência desta infeção variou de 1,3% a 8,4% (OMS, 2008).

Na última ronda realizada pelo Ministério da Saúde de Moçambique em 2009, a prevalência desta infeção foi de 2%. A diminuição do número de casos neste centro de saúde em comparação com a ronda pode ser devida aos esforços Ministério de Saúde de Moçambique para o fortalecimento dos serviços pré-natais, mas também pode refletir diferenças geográficas. Entre outros fatores que expliquem esta situação podem ainda

considerar-se a possibilidade de um deficiente controlo de qualidade dos testes, no que diz respeito a condições de transporte e armazenamento precárias, deficiências na sua execução ou na sua leitura por falta de formação técnica do pessoal de saúde ou ainda na anotação dos resultados do teste. Por outro lado, o facto da prevalência da infeção por *T. pallidum* ter aumentado ao longo dos três anos do estudo poderá ter correspondido a uma coincidência, a um verdadeiro aumento ou ainda a um maior cuidado na realização, leitura ou anotação dos resultados do teste.

No entanto, outro estudo efetuado em Moçambique encontrou uma prevalência de 0,56%. Na Etiópia, a prevalência descrita por Assefa, 2014 foi de 2,9% e na Tanzânia de 2,3% (Manyahi *et al.*, 2015). No Brasil, Barreto, 2003 publicou uma prevalência de 0,95% e Domingos *et al.*, 2014, de 1,02 %.

Neste estudo, o grupo etário com maior prevalência foi o que englobou grávidas dos 18-25 anos de idade, seguido do de 26-30. No entanto, o primeiro grupo foi o único em que a prevalência da sífilis subiu sustentadamente ao longo dos três anos estudados.

Publicações de outros autores, de estudos realizados fora de Moçambique obtiveram resultados concordantes. Um estudo realizado na Etiópia revelou uma maior seroprevalência nesta faixa etária dos 21-25 anos de idade (Assefa, 2014). Um outro estudo realizado na Nigéria constatou uma maior seroprevalência na faixa etária dos 20-24 anos de idade (Bukar, *et al.*, 2009).

Por outro lado, existem estudos em mulheres grávidas que obtiveram resultados diferentes, demonstrando que a infeção por *T. pallidum* é mais comum noutras faixas etárias. Um estudo feito numa zona rural do sul de Moçambique em mulheres sexualmente ativas descreveu que uma maior percentagem de grávidas com esta infeção se encontrava na faixa etária entre os 21-30 anos de idade (Menéndez, 2010). Um outro estudo na Tanzânia demonstrou uma maior seroprevalência de sífilis na faixa etária dos 35-49 anos de idade (Swai *et al.*, 2006) e na Etiópia entre os 25-30 anos de idade (Melku *et al.*, 2015). Na China, a infeção por *T. pallidum* foi descrita como sendo mais frequente na faixa etária entre os 25-29 anos de idade (Zhou *et al.*, 2007) e no Brasil entre os 20-29 anos de idade (Hildebrand, 2010).

Neste estudo, apenas 15,4 % das mulheres não foram tratadas, o que só por si é um número elevado, mas a gravidade da situação é maior quando nem a todas que

receberam tratamento, este lhes foi ministrado adequadamente, uma vez que apenas 15% destas mulheres foram tratadas com três doses de penicilina, quando nenhuma delas apresentava sintomatologia nem sabia quando tinha sido infetada. A recomendação, quando não se tem a certeza se o doente está no estágio de sífilis latente precoce ou tardia, como é o caso de todas as grávidas deste estudo com amostras reativas, é de tratar com três doses de penicilina e não com uma dose. Esta recomendação está em qualquer das normas internacionais para o tratamento da sífilis, assim como nas normas de Moçambique (CDC, 2015; OMS, 2016; MISAU, 2011). De salientar ainda que um número elevado destas mulheres (45,5%) fez apenas uma dose de penicilina benzatínica de 2,4 milhões UI e que ao longo dos três anos retrospectivamente estudados, a percentagem de mulheres tratadas com três doses de penicilina tenha decrescido de 28,5% para 7,8% e com uma dose tenha aumentado de 25% para 69,5%. A percentagem de mulheres que não receberam tratamento também aumentou de 3,6% em 2013 para 4,3%, sendo que no ano de 2014 subiu para 40,5%. Não se sabendo ao certo a razão destas flutuações/aumentos, poder-se-á especular que se devem à escassez temporária do antibiótico em questão no caso do não tratamento de mulheres com amostras reativas ou a falta de formação periódica do pessoal de saúde de modo a reforçar o seu conhecimento sobre as doses corretas de terapêutica de acordo com o estágio da sífilis que as grávidas apresentam.

A maioria das mulheres incluídas no estudo retrospectivo (57%) foram apenas a uma consulta e apenas uma a quatro, que é a recomendação do Ministério da Saúde de Moçambique no que diz respeito ao número de consultas pré-natais que devem ser efetuadas, mesmo sem estarem infetadas com *T. pallidum*, como era o caso destas mulheres. Sendo assim e segundo o critério de controlo recomendado, a grande maioria das grávidas teve um controlo inadequado, sendo que apenas uma única mulher teve o controle adequado. Novamente chama-se a atenção para o facto de que também neste aspeto, o número de consultas pré-natais diminuiu de 2013 para 2015, respetivamente de 33,9% para 59,6% e para 64,5%. Estes resultados estão de acordo com os publicados no Controlo Pré-Natal (CPN), segundo o qual, em Moçambique, 69% das grávidas são consultadas pelo menos uma vez durante a gravidez. Esta situação faz de moçambique uma história de sucesso no acompanhamento pré-natal, uma vez que mais de dois terços das mulheres vão a uma consulta médica de CPN. Contudo, para atingir o objetivo de salvar vidas que o CPN promete às mulheres e aos bebés, são necessárias quatro

consultas médicas que prestem intervenções baseadas em evidências essenciais - um pacote muitas vezes designado como Controlo Pré-Natal focalizado e este não está a acontecer.

Resultados obtidos em outros continentes são diferentes: num estudo feito na Argentina verificou-se que a maioria das mulheres grávidas com amostras reativas para anticorpos *anti-T. pallidum* seguidas durante o estudo participaram em cinco ou mais consultas pré-natais (Paréz & Taiboro, 2012) e no Brasil em seis ou mais consultas pré-natais (Nonato *et al.*, 2015) e em 3 a 4 consultas (Lopes, 2015).

Em relação ao diagnóstico de sífilis nos parceiros sexuais, verificou-se que no livro de registos havia apenas a indicação de que oito tinham sido notificados, dos quais dois tinham realizado testes para detetar a presença de anticorpos contra *T. pallidum*. A amostra de um destes indivíduos demonstrou reatividade no POCT, enquanto que foi negativa no outro. Não constava nenhuma informação nos livros de registo sobre a realização dos testes de 97,3 % dos parceiros sexuais, pelo que não é possível saber se foram ou não notificados e testados. Novamente, todos os parceiros sexuais com informação nos livros de registo pertenceram ao ano de 2013, não havendo informação sobre nenhum nos dois anos seguintes. Do mesmo modo, apenas cerca de dez por cento foram tratados, dos quais 52% receberam as doses corretas (três) e 41% doses inadequadas. Em 2014 e 2015 ninguém recebeu três doses do antibiótico e o número de parceiros não tratados aumentou de um pouco mais de metade (58,9%) em 2013 para quase 100% em 2014 e 2015, demonstrando mais uma vez que parece haver uma deterioração na abordagem da sífilis.

As informações disponíveis na estratégia de eliminação de sífilis, são de que o número de mulheres diagnosticadas parece estar a aumentar com a deteção rápida no local, o que parece estar de acordo com os resultados deste estudo, uma vez que todas as grávidas foram testadas quando da sua primeira consulta. Contudo, tal não fará aumentar a proporção de mulheres devidamente tratadas, evitando o aparecimento da sífilis congénita nos seus recém-nascidos, se não houver disponibilidade de tratamento adequado para as mulheres infetadas e seus parceiros sexuais e se estes não forem testados.

As taxas de detecção regional em Haiti, Moçambique, Quênia e República Unida da Tanzânia aumentaram com a introdução dos POC, mas a avaliação mostrou que nestes programas ainda havia obstáculos a ultrapassar. Dificuldades com fornecimentos, custos e treino do pessoal de saúde e a não comparência das doentes para seguimento do tratamento, prejudicaram os programas (OMS, 2008). Um outro estudo efetuado no Brasil demonstrou resultados semelhantes aos obtidos no presente estudo, embora uma maior percentagem de mulheres com testes reativos para sífilis tenha sido tratada, somente foram adequadamente tratadas (26,7%) das mulheres estudadas. Em relação aos parceiros sexuais, uma maior percentagem dos mesmos foi tratada adequadamente (71,4%).

Outros estudos realizados no Brasil demonstraram resultados diversos: Nonato *et al.*, 2015 verificou que a maior parte das mulheres grávidas com testes rápidos de sífilis foi tratada com três doses de penicilina benzatínica (38,8%), sendo que não havia informação disponível em 28%. Este autor menciona ainda que a maior parte dos parceiros sexuais foram tratadas com três doses (10,5%) e 81% dos parceiros não tinham informação; Hildebrad, 2010 demonstrou que a maior parte dos parceiros das mulheres com testes para sífilis reativos foram tratados (71,7%), dos quais apenas 56,1% de forma adequada e 28,3 de forma inadequada. No entanto, a maior parte dos parceiros não foram tratados conjuntamente com as parceiras (81,8%).

5.2. Discussão dos dados prospetivos

No estudo prospetivo, verificou-se que a maior percentagem (55,4%) das mulheres se encontravam na faixa etária entre os 18-25 anos de idade e a menor percentagem (4,2 %) acima de 36 anos de idade, tal como nos resultados obtidos no estudo retrospectivo, pelo que a comparação dos resultados sobre a idade das grávidas foi anteriormente efetuada, aquando da discussão dos dados do estudo retrospectivo.

A prevalência de anticorpos anti- *T. pallidum* nas mulheres grávidas observadas nas consultas pré-natais do Centro de Saúde da Ponta Gêa de abril a junho de 2016 foi de 11,8 %, estando assim acima dada média prevista na última ronda de vigilância epidemiológica onde a prevalência para esta região do centro do país foi de 2% (MISAU, 2011), tendo sido também superior à de 9%, descrita na ronda de vigilância epidemiológica de 2007 para esta província (MISAU, 2007). Num estudo realizado em Moçambique na província de Sofala, a prevalência foi de 9,5% (Luján *et al.*, 2006), na Zâmbia de 9,3 % (Sakala *et al.*, 2016) e na Tanzânia de 7,3% (Swai *et al.*, 2006).

Porém, esta prevalência esteve abaixo de outros estudos, por exemplo um efetuado em populações de uma zona rural do sul de Moçambique, no qual a prevalência foi de 12% (Menéndez, 2010). No entanto, o relatório do Ministério de Saúde estimou a prevalência da sífilis em 15% para a província de Sofala (Nhatave, 2006).

Esta prevalência de 11,8% é determinada pela reatividade em simultâneo de um teste treponémico e um não treponémico, pelo que serão casos de sífilis ativa. No entanto, existiram mais 43 grávidas cujas amostras foram reativas apenas pelo POCT, as quais tiveram provavelmente sífilis no passado que foi tratada. Assim, se considerarmos as amostras reativas num e noutro teste, a prevalência do conjunto de infeção ativa e passiva aumenta para 28,2%.

Não existiram grandes diferenças no que diz respeito à relação entre grupos etários e reatividade na pesquisa de anticorpos anti-*T. pallidum*, embora a maior prevalência se encontrasse nos grupos 18-25 e acima dos 36 anos de idade.

A grande maioria das mulheres era doméstica (71%). Os dados da ronda de vigilância epidemiológica de 2009, indicam que as empregadas domésticas eram nessa altura a maioria (72,3%) das grávidas analisadas, embora neste grupo estejam também incluídas as domésticas (MISAU, 2011).

Segundo o INE (2015), há mais pessoas do sexo feminino desempregadas e o índice de paridade de género pode espelhar as diferenças de oportunidades em diversos sectores socioeconómicos. A disparidade no mercado laboral pode também estar relacionada com diferenças no perfil das pessoas e nas habilidades, assim com no nível de escolaridade, que é na generalidade menor nas mulheres. Daí, as disparidades de género na taxa de desemprego, de longe mais elevadas no sexo feminino. Seja o que for que leve a esta desigualdade, na oferta de serviços sociais, assim como nos sectores económicos como o mercado laboral afeta sempre negativamente o desenvolvimento humano (INE, 2015).

Neste estudo, a maior percentagem (77%) de mulheres com resultado reativo pelo teste rápido de sífilis eram também domésticas, sendo que as desempregadas foram as que tiveram um menor número de amostras reativas (2,7%). Outros estudos realizados em outros países como a China (Zhou *et al.*, 2007), Brasil (Hildebrand, 2010), Etiópia (Melku *et al.*, 2015) e (Assefa, 2014).

Resultados discordantes foram encontrados na última ronda de vigilância epidemiológica no país realizados em 2009, onde o resultado demonstrou maior seroprevalência nas mulheres que eram empregadas domésticas ou domésticas (MISAU, 2011). Talvez esta discordância dos resultados esteja relacionada com o facto de, tal como referido atrás, os investigadores da ronda de vigilância epidemiológica terem incluído no grupo das empregadas doméstica as mulheres que fazem trabalho doméstico na própria casa.

A maioria das mulheres (70,3%) tinham um rendimento mensal entre 1000-3000 MT por mês, sendo que 12,4% não usufruíam de nenhum. Os salários do setor público servem de indicador do resto do mercado e de tal modo o setor público constitui referência para o mercado laboral moçambicano que o ajustamento dos outros setores privados ocorre sempre após a aprovação do salário mínimo pelo Governo, normalmente em abril de cada ano. O salário mínimo, na função pública, em Moçambique está fixado em 2 270 MT. Em Moçambique, as categorias com melhor salário são as da carreira específica como as da magistratura, telecomunicações e inspeção. As carreiras com pior remuneração, são, curiosamente, dos setores mais importantes como a agricultura, a saúde e a educação (Meusalario/MZ, 2016). Um estudo efetuado na Etiópia revelou resultados semelhantes a este, uma vez que a maioria das mulheres tinha uma renda mensal inferior a 1000 ETB (Melku *et al.*, 2015). Na China Zhou *et al.*, 2007 mostrou que a maioria das mulheres não tinham nenhuma renda mensal e entre as que a tinham a maioria parte estava abaixo dos 1000 RMB e no Brasil situava-se abaixo de três salários mínimos (Barreto, 2003). Não pareceu existir nenhuma relação entre o rendimento mensal destas mulheres e a presença de anticorpos anti-*T. pallidum*, embora seja necessário analisar um maior número de indivíduos para se chegar a uma conclusão definitiva sobre este assunto.

Verificou-se que (46,6%) das mulheres frequentaram o ensino primário, muito próximo das que referiram ter o secundário. Neste estudo, o número de mulheres com o ensino superior é elevado (10,7%), existindo ainda 3,1% de grávidas que não apresentaram nenhum nível de escolaridade. Os dados que foram publicadas pelo Instituto de Estatística de Moçambique, citam que a maioria da população (28,3%) da cidade da Beira que frequenta a escola concluiu o nível primário e uma menor percentagem (0,6%) desta população da mesma cidade concluiu o nível superior (INE, 2012). Segundo o INSIDA 2009, no relatório final do inquérito nacional de prevalência, riscos

comportamentais e informação sobre o HIV e SIDA em Moçambique, cerca de três em cada dez mulheres (29%) não possuem qualquer nível de escolaridade. De notar que 43,1% das grávidas que frequentaram o nível primário tinham amostras reativas, constituindo o grupo com maior infeção por *T. pallidum*, seguido das que tinham o ensino superior (21,4%).

Resultados de outros países demonstraram também uma maior seroprevalência de sífilis em mulheres grávidas que possuíam um nível de escolaridade abaixo do oitavo ano (Hildebrad, 2010; Melku *et al.*, 2015; Santos *et al.*, 2015; Nonato *et al.*, 2015). A última ronda de vigilância epidemiológica realizada em 2009, demonstrou uma maior seroprevalência em mulheres grávidas sem nenhum nível de escolaridade, similarmente a outros quatro estudos realizados na China por Zhou *et al.*, 2007, na Argentina por Paréz & Taiboro, 2012 e na Tanzânia por Swai *et al.*, 2006 e Manyahi *et al.*, 2015.

Em relação ao culto religioso, 61,8% professava o protestantismo, 30,5% o catolicismo e 7,6% a religião muçulmana. Estes resultados são semelhantes aos publicados pelo Instituto de Estatística de Moçambique, segundo os quais a maior percentagem (36,9%) da população da Beira frequenta igrejas protestantes e a menor percentagem (6,5%) o islamismo (INE, 2012). No que diz respeito à relação entre religião e reatividade dos testes serológicos, 60,9% das mulheres seguidas durante o estudo com resultados reativos eram protestantes e 5,4% eram muçulmanas.

A maior percentagem (36,4%) de mulheres eram de língua sena, sendo que apenas 1,4% eram de língua changana. Estes resultados são concordantes com as informações disponíveis no portal do governo da província de Sofala, onde se descreve que uma das etnias com mais representatividade é a sena. Segundo o INE no recenseamento geral da população e habitação de 1997, 1 289 309 falam esta língua em todo o território moçambicano, distribuídos por quatro Províncias, com a província de Sofala tendo maior percentagem (604 690), o que corresponde a 46,9% da população total, quando comparadas com as outras três províncias onde são faladas a língua sena nomeadamente Manica, Tete e Zambézia (INE, 1999).

Um estudo feito em uma área rural do sul de Moçambique, obteve resultados diferentes, uma vez que uma maior percentagem (79%) das mulheres falava Changana, a língua

dos nativos desta província. Uma percentagem menor de indivíduos falava, no entanto, outras línguas (Menéndez, 2010).

No estudo prospetivo, 64,9% das participantes viviam maritalmente. Se em vez de considerar o viverem maritalmente esta relação tivesse sido efetuada com estado de civil de casado, os resultados teriam de certeza sido diferentes, uma vez que os dados do INE em 2012 referem que a cidade da Beira possui 12,3% indivíduos no estado de casado. Isto significa que o indivíduo contraiu matrimónio civil ou religioso e vive com o seu cônjuge. (INE, 2012).

Neste estudo, e tal como discutido na última Ronda de Vigilância Epidemiológica realizado no país, a maior seroprevalência de anticorpos anti-*T. pallidum* verificou-se em mulheres grávidas que viviam maritalmente ou casadas, respetivamente (MISAU, 2011). Resultados semelhantes foram descritos em publicações de outros autores como Zhou *et al.*, 2007 na China e Manyahi *et al.*, 2015 na Tanzânia.

No entanto, houve resultados publicados que chegaram a conclusões diferentes, como foi o caso de um estudo na Tanzânia que demonstrou que a reatividade nos testes para o diagnóstico de sífilis não era influenciada pelo estado civil naquela população (Swai *et al.*, 2006), assim como um outro do Brasil no qual as mulheres que viviam sozinhas ou com familiares eram as mais infetadas (Nonato *et al.*, 2015).

De entre as participantes do estudo, 76,3% tinham tido uma ou mais gestações, as quais tinham teste reativo numa grande percentagem (55,7%) quando comparadas com as que estavam grávidas pela primeira vez (24,3%). Estes resultados são concordantes com os resultados da ronda de vigilância epidemiológica realizada em 2009, na qual uma maior seroprevalência de sífilis se encontrava nas mulheres grávidas com duas ou mais gestações (MISAU, 2011). Outros estudos demonstraram resultados semelhantes: na Argentina o maior número de mulheres grávidas infetadas foi encontrado nas que tinham tido duas ou mais gestações (Menéndez, 2010); na Tanzânia e na Etiópia nas acima de cinco gestações (Manyahi *et al.*, 2015, Melku *et al.*, 2015); e no Brasil naquelas com quatro ou mais gestações (Hildebrad, 2010).

Este estudo constatou que a grande maioria das mulheres (81,1%) foram às consultas durante o primeiro trimestre de gravidez, sendo que 15,3% só frequentaram as consultas nos dois últimos trimestres de gravidez. Resultados semelhantes a estes, no que diz

respeito a uma grande percentagem de mulheres ir à primeira consulta pré-natal durante o primeiro trimestre foram verificados por Paréz & Taiboro, 2012 na Argentina e por Hildebrad, 2010 e Nonato *et al.*, 2015 no Brasil. Contrariamente, num outro estudo do Brasil a maior percentagem das mulheres grávidas dirigiu-se à primeira consulta no segundo trimestre gestacional (Santos *et al.*, 2015).

Em Moçambique, cerca de 1 milhão por ano de mulheres visitam a consulta pré-natal e a recomendação é que o rastreio da sífilis seja efetuado em todas as mulheres na primeira consulta pré-natal nas unidades sanitárias com capacidade laboratorial (Nhatave, 2006). Neste estudo todas as mulheres foram testadas para sífilis na sua primeira consulta. A maior parte das mulheres com o POCT reativo foram diagnosticadas no primeiro trimestre.

Uma grande parte das mulheres com POCT e RPR reativo (61,3%) foram tratadas com doses inferiores ao recomendado, sendo que apenas a 38,7% (12/31) foi ministrada a dose correta, ou seja, três doses de antibiótico, o que não está de acordo com as normas internacionais e mesmo com as de Moçambique, tal como referido anteriormente. Esta situação de tratamento inadequado existe também em outros países, principalmente em países nos quais o acesso aos cuidados de saúde é deficiente em determinadas populações. Por exemplo, no Brasil, Nonato *et al.*, 2015, demonstraram que apenas 38,8% das mulheres grávidas com testes rápidos para o diagnóstico de sífilis foram tratadas com três doses de penicilina benzatínica e em 28% não havia informação disponível sobre a terapêutica efetuada.

Em relação aos parceiros sexuais, apenas dois foram testados e tratados com as doses adequadas. Os restantes não compareceram na unidade sanitária apesar de terem sido notificados, o que faz pensar na necessidade de se inventarem novos métodos que levem a que a notificação seja mais eficaz. Geralmente é muito complicado monitorizar e tratar os parceiros sexuais e esta situação é comum a todo o mundo. No entanto, a situação piora geralmente nos países de fracos recursos. No estudo de Nonato *et al.*, 2015, 10,5% dos parceiros sexuais das mulheres grávidas foram tratados com três doses de penicilina, sendo que não havia informação disponível nos restantes. Também Hildebrad, 2010, referiu que embora 71,7% dos parceiros sexuais das mulheres com testes reativos tenham sido tratados, apenas 56,1% o foram tratados adequadamente. Além disso, a grande maioria dos parceiros não foram tratados simultaneamente com as

suas parceiras (81,8%), o que pode originar reinfeções e transmissão para os recém-nascidos.

O teste de anticorpos para a pesquisa de HIV foi reativo em 24% das participantes do estudo. Neste estudo, a taxa de reatividade no teste POCT em mulheres infetadas com o HIV foi de 31,7%, sendo que destas uma grande percentagem tinha sífilis ativa. Também fica assim mais uma vez demonstrada a grande relação destas duas infeções e de que a sífilis pode ser um marcador para a presença de infeção por HIV, uma vez que 27% das mulheres com anticorpos anti-*T. pallidum* estavam infetadas com este vírus. Não existiram diferenças consideráveis nas taxas de co-infeção entre as participantes com sífilis ativa e tratada.

5.3. Comparação dos resultados dos estudos retrospectivo e prospetivo

Uma das intenções destes dois tipos de estudo foi tentar perceber, sempre que possível, quais as alterações que se verificaram ao longo dos anos, no que diz respeito às variáveis comuns aos dois estudos.

No que diz respeito à reatividade do teste específico para pesquisa de anticorpos anti-*T. pallidum* existiu uma grande diferença entre a prevalência encontrada nos anos de 2013 a 2015 (1,1%) e 2016 (28,2%), o que pode ser explicado pelo facto de no ano de 2016 ter sido efetuado pelo próprio investigador a todas as grávidas, mas também pela ausência de controlo de qualidade, quer dos testes, quer da técnica e si ou até da leitura dos resultados. Mesmo quando consideramos apenas os casos de sífilis ativa, a sua prevalência é muito maior (11,8%).

De abril a maio de 2016, todas as grávidas infetadas foram tratadas, enquanto que nos outros anos cerca de um sexto não recebeu tratamento. Em relação às doses da terapêutica com penicilina, a melhoria na administração da dose adequada foi substancial, de 15% para 38,7% e para uma dose de 45,5% para 25,8%.

No que diz respeito aos parceiros sexuais das mulheres com sífilis ativa, existem vários aspetos a considerar: a) o facto de no ano de 2016 todos terem sido notificados, o que não aconteceu nos anos anteriores, em que não tinham sido anotados no livro de registos como tendo sido notificados; b) apesar de terem sido todos notificados, em 2016 apenas dois parceiros sexuais vieram à consulta onde foram testados e tratados corretamente após terem sido diagnosticados como tendo sífilis. Nos anos considerados no estudo

retrospectivo, só no ano de 2013 havia alguma informação, sendo esta apenas sobre 2,7%, uma pequena percentagem de cerca de 10% recebeu terapêutica, dos quais pouco mais de metade foram corretamente tratados.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Em ambos os estudos, retrospectivo e prospetivo, o grupo etário das mulheres cujas amostras foram em maior número reativas para anticorpos anti- *T. pallidum* foi o de idades mais jovens, sendo ainda de notar que existiu uma tendência de subida ao longo dos três anos estudados no estudo retrospectivo, o que deverá ser levado em consideração pelas autoridades do país em futuros programas de prevenção e controlo.

A diferença da prevalência na reatividade das amostras das mulheres nos estudos retrospectivo e prospetivo é enorme, sendo que a do primeiro é também bastante abaixo da que se encontra em estudos efetuados em outros países de África. Tal como se mencionou anteriormente, torna-se necessário verificar se a prevalência encontrada no estudo prospetivo é a verdadeira, quer em termos de sífilis tratada, quer de sífilis ativa. Caso esta situação se confirme, o passo seguinte será tentar perceber porque é que nos anos de 2013, 2014 e 2015 as prevalências de reatividade nos testes para o diagnóstico de sífilis foram tão pouco elevadas. Há que analisar se os testes utilizados estão dentro do prazo de validade, se as condições de transporte e de armazenamento são as recomendadas, se o teste é efetuado e lido de acordo com as recomendações do fabricante, e se os resultados são todos anotados, ou seja, será necessário verificar todas as situações possíveis de originar resultados não confiáveis. De seguida, haverá que confirmar se esta situação é pontual e limitada a este Centro de Saúde, região ou se é comum a todo o país.

Nos resultados obtidos em ambos os estudos deve ainda ser comentado e para ele desviada a atenção das autoridades de saúde, o facto de haver um número significativo de mulheres com infeção por *T. pallidum* que não recebeu tratamento e que este número aumentou ao longo dos anos estudados. Além disso, grande parte das que receberam tratamento não foram corretamente tratadas e esta abordagem também piorou de 2013 para 2015. O mesmo se passou no que diz respeito aos parceiros sexuais das mulheres estudadas, o que é extremamente importante, uma vez que estes homens, não ficando curados, podem voltar a infetar as mulheres que com eles mantêm relações sexuais. Aqui, a situação é ainda mais grave no que diz respeito a dois aspetos: a não existência de registo sobre o rastreio dos parceiros sexuais das mulheres com amostras reativas nos livros de registo dos anos estudados e a ausência de notificação em muitos casos.

A elevada prevalência de infecção com o vírus da imunodeficiência humana e de co-infecção HIV/*T. pallidum* é também relevante, não devendo nunca ser perdida a oportunidade de aconselhamento para as IST durante a gravidez.

Se os resultados deste estudo refletirem a prevalência da sífilis e a abordagem que se faz em relação ao rastreio, tratamento e monitorização desta infecção durante a gravidez a nível do país, serão necessárias medidas urgentes, por parte das autoridades competentes, para ultrapassar os problemas encontrados. Estas terão obrigatoriamente de ser não só a nível da prevenção, como também no que diz respeito ao seu controlo e à sua transmissão ao recém-nascido. Tudo isto só será possível mediante um plano de ação e de advocacia, que origine investimento financeiro e que obrigatoriamente sejam monitorizados, sem o qual nenhum objetivo será atingido.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Assefa, A., 2014. A Three Year Retrospective Study on Seroprevalence of Syphilis among Pregnant Women at Gondar University Teaching Hospital, Ethiopia. *African Health Sciences*. 14(1), 119-124.

Abdelrahim, N. A., Ahmed, H. I., Fadl-Elmula, I. M., Bayoumi, M. A., & Homeida, M. M., 2016. Sexually transmitted infections other than HIV/AIDS among women of low socio-economic class attending antenatal clinics in Khartoum, Sudan. *Int J STD AIDS*.

Ana, B., Ana, C., Carmen, L., Maria, S., & Carlos, R., 2005. Neurosífilis Revisão Clínica e Laboratorial. *Arq Med*. 19 (3), 121–129.

Almeida, M. F. G., & Pereira, S. M., 2007. Epidemiological Characterization of Congenital Syphilis in Salvador City Bahia. *DST – J bras Doenças Sex Transm*. 19 (3-4), 144-156.

Agacfidan, A., & Kohl, P. 1999., Sexually transmitted diseases (STDs) in the world, *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 24 (4), 431–435.

Avelleira, J., & Bottino, G., 2006. Sífilis: Diagnóstico, tratamento e controle. *An Bras Dermatol [Internet]*. 81 (2), 111–126.

Azulay, M. M., & Azulay, D. R., 2004. Treponematoses. In: Azulay e Azulay. *Dermatologia*. 3.ed. Rio de Janeiro: *Guanabara Koogan*. 240-51.

Abraham, E. P., Chain, E., Fletcher, C. M., Gardner, A. D., Heatley, N. G., & Jennings, M. A., 1941. Further observations on penicillin. *Lancet*. 2, 177-88.

Bittencourt, M. J. S., Brito, A C., Nascimento, B. A. M., Carvalho, A. H., & Drago, M. G., 2016. Nodular tertiary syphilis in an immunocompetent patient. *An Bras Dermatol*. 91 (4), 528-30.

Benzaken, A. S., 2009. Detecção de Sífilis Adquirida em Comunidades de difícil acesso da região Amazônica: desafio a ser superado com a utilização dos testes rápidos. Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Saúde Pública. Manaus. pp 102.

Capítulo VII- Referencias bibliográficas

- Backhouse J, L., & Nesteroff, S. I., 2001. *Treponema pallidum* western blot: comparison with the FTA abs test as a confirmatory test for syphilis. *Diagn Microbiol Infect Diagn.* 39, 9-14.
- Brosco, J. P., Mattingly, M., & Sanders, L. M., 2006. Impact of specific medical interventions on reducing the prevalence of mental retardation. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 160, 302–309.
- Burstain, J. M., Grimpel, E., Lukehart, S. A., Norgard, M. V., & Radolf, J. D., 1991. Sensitive detection of *Treponema pallidum* by using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 29, 62-9.
- Byrne, R. E., Laska, S., Bell, M., Larson, D., Phillips, J., & Todd, J., 1992. Evaluation of a *Treponema pallidum* Western Immunoblot Assay as a Confirmatory Test for Syphilis. *J Clin Microb.* 30, 115-122.
- Baretta, P., 2003. Sífilis: Prevalência em Gestantes e Recém Nascidos. Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, para a conclusão do curso de Graduação em Medicina. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. pp 32.
- Benzaken, A. S., García, E. G., Sardinha, J. C. G., Junior, J. C. D., & Peeling, R., (2007). Testes rápidos para diagnóstico de sífilis: Validação em clínica de DST na Região Amazônica, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 3, 456-464.
- Baião, A. M., 2013. Avaliação de Desempenho Diagnóstico dos Testes Laboratoriais para Sífilis em Doadores de Sangue de Santa Catarina em 2009 a 2012. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva. Florianópolis. pp 85.
- Blencowe, H., Cousens, S., Kamb, M., Berman, S., & Lawn, J. E. 2011., Lives Saved Tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. *BMC public health.* 11, 3-S9.
- Brasil., 2013. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde: cuidados gerais. Brasília: Ministério da Saúde. 2, 95-105.

Capítulo VII- Referencias bibliográficas

- Castro, R., Prieto, E. Aguas, M. J., Manata, M. J., Botas, J., & Pereira, F. M., 2007. Detection of *Treponema pallidum* sp *pallidum* DNA in latent syphilis. *Int J STD AIDS*. 18 (12), 842–5.
- Castro, R., Águas, M. J., Batista, T., Araújo, C., Mansinho, K., & Pereira, F. D., 2016. Detection of *Treponema pallidum* sp. *pallidum* DNA in Cerebrospinal Fluid (CSF) by Two PCR Techniques. *J Clin Lab Anal*.
- Castro, R., 2004. Contribuição para o estudo de infeção por *Treponema pallidum* subespécie *pallidum*: Resposta Serológica, Diagnóstico Molecular e Genotipagem. Dissertação de Candidatura ao Grau de Doutor no Ramo de Ciências Biomédicas na especialidade Microbiologia pela Universidade Nova de Lisboa no Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Lisboa. pp 267.
- Cunha, A. R. C., 2015. Sífilis em Parturientes do Brasil: Prevalência e Fatores Associados, 2010-2011. Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília. Brasília. pp 82.
- Carey, J. C., 2003. Congenital syphilis in the 21st Century. *Current Women's Health Rep*. (4), 299-302.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC)., 1995. Segundo Larson, A. S., Steiner, B. M., Rudolph, A. H. Laboratory Diagnosis and Interpretation of testes for syphilis. *Clin. Microbiolgy Ver*. 8, 1.
- Centers for Disease Control and prevention (CDC)., 2002. Sexually transmitted disease. Treatment guideline 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 51-6.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2011. Discordant Results from Reverse Sequence Syphilis Screening- Five Laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR*. 60 (5), 133- 137.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC)., 2015.Treatment Guidelines - Syphilis . <http://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm>. Accessed 5/12/2016.
- Chain, E., Florey, H.W., 1940. Gardner, A. D., Heatley, N.G., Jennings, M. A., & Orr-Ewing, J. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *Lancet*. 2, 226-8.

Capítulo VII- Referencias bibliográficas

Chico, R. M., Mayaud, P., Ariti, C.; Mabey, D., Ronsmans, C., & Chandramohan, D. 2012., Prevalence of malaria and sexually transmitted and reproductive tract infections in pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *JAMA*. 16, 307 (19).

Conselho Nacional de Combate ao SIDA (CNCS)., 2016. Resposta Global à SIDA Relatório do Progresso, MOÇAMBIQUE. República de Moçambique, abril.

Cruz, J., Lisboa, C., & Azevedo, F., 2011. Diagnóstico serológico da Sífilis- Novas orientações. *Rev da Soc Port Dermatologia e Venereol*. 69 (4), 523–530.

Cruz, A. R., Pillay, A., Zuluaga, A. V., Ramirez, L. G., Duque, J. E., Aristizabal, G. E., Fiel-Gan, M. D., Jaramillo, R., Trujillo, R., Valencia, C., Jagodzinski, L., Cox, D. L., Radolf, J. D., & Salazar. J. C., 2010. Secondary syphilis in cali, Colombia: New concepts in disease pathogenesis. 4 (5), 690.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC)., 2015. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900, Brasília. pp 121.

Duarte, B. P. R., Rubim, B. B. N. T., Pacheco, B. A. J., Policarpo, F., Ribeiro, E. R., & Guedes, V. E., 2016. Lesões Vesiculares e Prurido Intenso em Paciente com Sífilis Secundária: Manifestação Clínica Atípica. *Dermatol Online J*. 15 (6), 22.

Domingues, R. M. S. M., Szwarcwald, C. L., JuniorI, P. R. B. S., & Leal, M. 2014. Prevalence of syphilis in pregnancy and prenatal syphilis testing in Brazil: Birth in Brazil study. *Rev Saúde Pública*. 48 (5), 766-774.

Domingues, R. M. S. M., Saracen, V., Hartz, Z. M. de A., Leal, M. C., 2013. Sífilis congênita: evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal. *Revista de Saúde Pública*. 47(1).

Deperthes, B. D., Meheus, A., Reilly, K & Broutet, N., 2004. Maternal and congenital syphilis programmes: case studies in Bolivia, Kenya and South Africa. *Bull World Health Organ*. 82, 410-6.

Dupont, W. D., & Plummer W. D., 2008. "PS: Power and Sample Size." (Version 3.0.34) Nashville, TN: Vanderbilt University. UNICEF Multiple Indicator Cluster Survey (MICS)

Donders, G. G., Desmyter, J., Hooft, P., & Dewet, G. H., 1997. Apparent failure of one injection of benzathine penicillin G for syphilis during pregnancy in human immunodeficiency virus-seronegative African women. *Sex Transm Dis.* 24 (2), 94-101.

Dettoni, G., Grillo, R., Mora, G., Cavalli, A., Alenovi, A., Chezzi, C., & Sanna, A., 1989. Evolution of western immunoblotting technique in the serological diagnosis of human syphilitic infections. *Eur J Epidemiol.* 5, 22-30.

Douglas J. M. J., 2009. Penicillin treatment of syphilis: clearing away the shadow on the land. *JAMA. the journal of the American Medical Association. PubMed.* 301(7), 769-71.

Ferreira, W. F. C; & Sousa, J. C. F., 2000. Microbiologia. In: W.F.C. Ferreira, J.C.F. Sousa (Eds). LIDEL, Lisboa. 2, 259-269.

Ferreira, L. J. M., 2013. Infecção por *Treponema pallidum*: Análise Serológica e Pesquisa de DNA. Dissertação para Obtenção do Grau de Mestre em Microbiologia Médica. Unidade de Doenças Sexualmente Transmitidas do Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Rua da Junqueira 100, 1349-007 Lisboa, Portugal. pp 55.

Fauci, A., Braunwald, E., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., & Jameson, L., 2008. Medicina Interna. In: Harrison - Medicina Interna. Mc Graw Hill. 1, 1038–1048.

Ferlay, J., Autier, P., Boniol, M., Heanue, M., Colombet, M & Boyle, P., 2007. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006," *Annals of Oncology.* 18 (3), 581– 592.

Goh, B. T., 2005. Syphilis in adults. *Sexually transmitted infections.* 81 (6), 448-52.

Galban, E., & Benzaken, A. S., 2006. Situación de la Sífilis en 20 Países de Latinoamérica y el Caribe. Año 2006. Situacion de La Sifilis en 20 Paises de Latino America y El Caribe.

Capítulo VII- Referencias bibliográficas

- Guinsburg, R., 1998. Sífilis Congênita. In: Farhat C. K.; Carvalho, E. S.; Carvalho, L. H. F. R.; Succi, R. C. M. Infetologia Pediátrica. 2a ed. São Paulo: Atheneu. p. 323-334.
- Gloyd, S., Chai, S., & Mercer, M. A., 2001. Antenatal syphilis in sub-Saharan Africa: missed opportunities for mortality reduction. *Health Policy Plan.* 16 (1), 29-34.
- Gloyd, S., Montoya, P., Floriano, F., Chadreque, M. C., Pfeiffer, J., & Gimbel-Sherr, K., 2007. Scaling up antenatal syphilis screening in Mozambique: transforming policy to action. *Sex Transm Dis.* 34 (7), 31-6.
- Grange, P. A., Gressier, L., Dion, P. L., Farhi, D., Benhaddou, N., Gerhardt, P., Morini, J. P. J., Pantoja, C., Bianchi, A., Lassau, F., Avril, M. F., Janier, M., & Dupin, N., 2012. Evaluation of a PCR Test for Detection of *Treponema pallidum* in Swabs and Blood. *J Clin Microbiol.* 50 (3), 546–552.
- Gayet-Ageron, A., Lautenschlager, S., Ninet, B., Perneger, T. V., & Combescure, C., 2013. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 89 (3), 251-6.
- Guinsburg, R., Miyashiro, A., & dos Santos, N., 2010. Critérios Diagnósticos e Tratamento da Sífilis Congênita. Documento Científico – Departamento de Neonatologia Sociedade Brasileira de Pediatria. São Paulo, 20 de dezembro.
- Hay, P. E., Clarke, J. R., Taylor-Robinson, D., & Goldmeier, D., 1990. Detection of treponemal DNA in the CSF of patients with syphilis and HIV infection using the polymerase chain reaction. *Genitourin Med.* 66, 428-432.
- Hawkes, S., Matin, N., Broutet, N., & Low, N., 2011. Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis.* 11, 684–691.
- Hildebrand, V. L. P. C., 2010. Sífilis Congênita: Factores Associados ao Tratamento da Gestante e do seu Parceiro. Dissertação apresentada com vista obtenção grau de Mestre Modalidade Profissional em Saúde pública. Escola Nacional de Saude Publica (ENSP) Sergio Arouca. Rio de Janeiro. pp 88.
- Herring, A. J., C Ballard, R., Pope, V., Adegbola, R. A., Chagalucha, J., Fitzgerald, D. W., Hook III, E. W., Kubanova, A., Mananwatte, S., Pape, J. W., Sturm, A. W., West,

B., Yin, Y. P., & Peeling, R. W., 2006. A multi-centre evaluation of nine rapid, point-of-care syphilis tests using archived sera. *Sex Transm Infect.* 82, 7–12.

Instituto Nacional de Estatística (INE)., 1999. II Recenseamento Geral da População e Habitação de 1997, resultados definitivos – Moçambique.

Instituto Nacional de Estatística (INE)., 2012. Gabinete Central do Recenseamento. Recenseamento Geral da População e Habitação 2007. Indicadores socio-demográficos distritais da Província de Sofala.

Instituto Nacional de Estatística (INE)., 2015. Mulheres e Homens em Moçambique.

Instituto Nacional de Saúde (INS)., 2011. Grupo Técnico Multisectorial de Combate ao HIV/SIDA (GTM). Vigilância Epidemiológica do HIV e seu Impacto Demográfico em Moçambique: Atualização, Ronda 2009. Maputo, Mozambique. 36–40.

INSIDA., 2009. Relatório Final Inquérito Nacional de Prevalência, Riscos Comportamentais e Informações sobre o HIV e SIDA em Moçambique.

Janeiro, D.G P., 2012. Sífilis congénita: caracterização da infecção e avaliação de técnicas laboratoriais para o seu diagnóstico. Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Microbiologia Médica. Lisboa,

Koneman, E., Allen, S., Janda, W., Schreckenberger, P., & Winn, W., 2001. Diagnóstico microbiológico. In: Diagnóstico Microbiológico 5ª Edição. Guanabara Koogan. p 966–975.

Kim, J., Kim, W. H., Cho, C., Kim, J., Kim, G. Y., Nam, M. H., & Cho, Y., 2008. Evaluation of automated architect syphilis TP as a diagnostic laboratory screening test for syphilis. *The Korean Journal of Laboratory Medicine.* 28 (6), 475-82.

Koneman, E. M., Allen, S. D; Schreckenberger, P. C., & Winn, W. C. J., 2001. Diagnóstico Microbiológico-Texto e Atlas Colorido. Ed. 5ª. Editora: Médica e Científica, Ltda. Rio de Janeiro. pp 966-975.

Kizito, D., Woodburn, P. W., Kesande, B., Ameke, C., Nabulime, J., Muwanga, M., Grosskurth H., & Elliott, A. M., 2008. Uptake of HIV and syphilis testing of pregnant

women and their male partners in a programme for prevention of mother-to-child HIV transmission in Uganda. *Tropical Medicine and International Health*. 13 (5), 680–682

Larsen, S. A., Steiner, B. M., & Rudolph, A., 1995. H. Laboratory, diagnosis and interpretation of tests of syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 8, 1-21.

Lesiński, J., Krach, J., & Kadziewicz, E., 1974. Specificity, sensitivity, and diagnostic value of the TPHA test. *The British Journal of Venereal Diseases*. 50 (5), 334-40.

Lafond, R. E., & Lukehart, S. A., 2006. Biological basis for syphilis. *Clinical Microbiology Reviews*. 19 (1), 29-49.

Larsen, S.A., Steiner, B. M., & Rudolph, A. H., 1995. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 8, 1-21.

Lemos, E. A., 2002. Diagnóstico de laboratório da sífilis adquirida e congênita e definição das fases clínicas da doença por western-blotting. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 95 p.

Lemos, E. A., Belém, Z. R., Santos, A., & Ferreira, A. W., 2007. Characterization of the Western blotting IgG reactivity patterns in the clinical phases of acquired syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 58, 177- 183.

Lefevre, J. C., & Bertrand, M. A., 1990. Bauriaud R. Evaluation of the Captia enzyme immunoassay for detection of immunoglobulins G and M to *Treponema pallidum* in syphilis. *J Clin Microbiol*. 28, 1704-1771.

Levinson, W., 2010. Medical Microbiology and Immunology. In: Medical Microbiology and Immunology. Mc Graw Hill. 162–166.

Lindstrand, A., Bergstrom, S., Bugalho, A., Zanconato, G., Helgesson, A. M., & Hederstedt, B., 1993. Prevalence of syphilis infection in Mozambican women with second trimester miscarriage and women attending antenatal care in second trimester,” *Genitourinary Medicine*. 69 (6), 431–433.

Luján, J., Oñate, W. A., Delva, W., Claeys, P., Sambola, F., Temmerman, M., & Folgosa, E., 2008. Prevalence of sexually transmitted infections in women attending antenatal care in Tete province, Mozambique. *S Afr Med J*. 98, 49-51.

- Lima, M. G., Santos, R. F. R., Barbosa, G. J. A., & Ribeiro, G. S., 2013. Incidência e fatores de risco para Sífilis congênita em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2001-2008. *Ciência & Saúde Coletiva*. 18 (2), 499-506.
- Mabey, D. C., Sollis, K. A., Kelly, H.A., Benzaken, A. S., Bitarakwate, E., Chagalucha, J., & Peeling R. W., 2012. Point-of-care tests to strengthen health systems and save newborn lives: the case of syphilis. *PLoS Med*. 9(6), 1001233.
- Montoya, P. J., Lukehart, S. A., Brentlinger, P. E., Blanco, A. J., Floriano, F., Sairosse, J & Gloyd, S., 2006. Comparison of the diagnostic accuracy of a rapid immunochromatographic test and the rapid plasma reagin test for antenatal syphilis screening in Mozambique. *Bulletin of the World Health Organization*. 84 (2), 97-104.
- Mehra, B., Bhattar, S., Saxena, S., Rawat, D., & Bhalla, P., 2016. Evaluation of SD BIOLINE Syphilis 3.0 for Rapid Diagnosis of Syphilis: Report from a Regional Sexually Transmitted Infection Reference Laboratory in North India. *Journal of Laboratory Physicians*, 8 (1), 36–40
- Myer, L., Wilkinson, D., Lombard, C., Zuma, K., Rotchford., K & Abdoo, S. S., 2003. Impact of on-site testing for maternal syphilis on treatment delays, treatment rates, and perinatal mortality in rural South Africa: a randomised controlled trial. *Sex Transm Infect*. 79, 208–213.
- Mayaud, P., & Mabey, D., 2004. Approaches to the control of sexually transmitted infections in developing countries: old problems and modern challenges. *Sexually Transmitted Infections*. 80 (3), 174–182.
- Murray, P., Rosenthal, K., & Pfaller, M., 2005. Medical Microbiology. In: Medical Microbiology. Elsevier Mosby. 427–433.
- Melo, J., Folgosa, E., Manjate, D., Osman, N., Francois, I., Temmerman, M., & Colombo, M. M., 2008. Low prevalence of HIV and other sexually transmitted infections in young women attending a youth counselling service in Maputo. *Trop Med Int Health*. 13, 17–20.

Ministério da Saúde (MISAU)., 2013. GTM. Ronda de Vigilância Epidemiológica do HIV e Sífilis em Moçambique, 2011, principais resultados. Maputo, Mozambique. 4–11.

Mello, A. S. T. M., Mello, A. M., Rossi, A. S., & Bolzan, A., 2012. Manual de Teste Rápido para Sífilis. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS. *Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais*.

Ministério da Saúde (MISAU)., 1993. Bases técnicas para eliminação da Sífilis Congênita. Brasília: Coordenação Nacional de DST/Aids, Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde.

Ministério da Saúde (MISAU)., 2008. Ronda de Vigilância Epidemiológica do HIV de 2007. Direcção Nacional da Assistência Médica. Programa Nacional de Controle das ITS/HIV/SIDA. República de Moçambique.

Ministério da Saúde (MISAU)., 2011. Vigilância Epidemiológica do HIV e seu Impacto Demográfico em Moçambique: Actualização, Ronda 2009. Grupo técnico multiplosectoria de apoio na luta contra HIV/SIDA em Moçambique, Maputo.

Moodley, P., & Sturm, A. W., 2000. Sexually transmitted infections, adverse pregnancy outcome and neonatal infection. *Seminars in Neonatology*. 5 (3), 255–269.

Menéndez, C., Castellsagué, X., Renom, M., Sacarlal, J., Quintó, L. Lloveras, B., Klaustermeier, J., Kornegay, J. R., Sigauque, B., Bosch, F. X., & Alonso, P. L., 2010. Prevalence and Risk Factors of Sexually Transmitted Infections and Cervical Neoplasia in Women from a Rural Area of Southern Mozambique. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2010, 9.

Mabey, D., Peeling, R. W., Ballard, R., Benzaken, A. S., Galbán, E., Chagalucha, J., & Zheng, H., 2006. Prospective, multi-centre clinic-based evaluation of four rapid diagnostic tests for syphilis. *Sexually Transmitted Infections*. 82 (5), 13-6.

Martin, I. E., Gu, W., Yang, Y., & Tsang, R. S., 2009. Macrolide resistance and molecular types of *Treponema pallidum* causing primary syphilis in Shanghai, China. Clinical infectious diseases: an official publication of the *Infectious Diseases Society of America*. 49 (4), 515-21.

Capítulo VII- Referencias bibliográficas

- Melku, M., Kebede, A., & Addis, Z., 2015. Magnitude of HIV and syphilis seroprevalence among pregnant women in Gondar, Northwest Ethiopia: a cross-sectional study. *HIV/AIDS – Research and Palliative Care*. 7, 175–182.
- Manyahi, J., Jullu, B. S., Abuya, M. I., Juma, J., Ndayongeje, J., Kilama, B., & Matee, M. I., 2015. Prevalence of HIV and syphilis infections among pregnant women attending antenatal clinics in Tanzania, 2011. *BMC Public Health*. 15, 501.
- Newman, L., Kamb, M., Hawkes, S., Gomez., Say, L., Seuc, A., & Broutet, N., 2013. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. *PLoS medicine*. 10 (2).
- Nonato, S. M., Melo, A. P. S., & Guimarães, M. D., 2015. Syphilis in pregnancy and factors associated with congenital syphilis in Belo Horizonte-MG, Brazil, 2010-2013. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 24 (4).
- Nhatave, I., 2006. Saúde Materna em Moçambique Revisão da Literatura. pp 61.
- Nadal, S., R., Framil, V. M. S. 2007. Interpretação das reações sorológicas para diagnóstico e seguimento pós-terapêutico da sífilis. *Rev Bras Coloproct*. 27(4), 479-82.
- Neto, B. G., 2009. Das Sangrias à Penicilina: O Saber Médico e o Tratamento da Sífilis. Dissertação apresentada à de medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saude, Eixo Temático: Medicina Interna Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. pp 139.
- Oliveira, V. M., Verdasca, I. C., & Monteiro, M. C., 2008. Detecção de sífilis por ensaios de ELISA e VDRL em doadores de sangue do Hemonúcleo de Guarapuava, Estado do Paraná. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 41 (4), 428-430.
- Organización Panamericana de la Salud (PAHO)., 2004. Unidad VIH/SIDA. Hoja informativa sobre sífilis congénita. Washington DC. OPS.
- Organização Mundial da Saúde (OMS)., 2005. Orientações para o Tratamento de Infecções Sexualmente Transmissíveis. Genebra.

Organização Mundial da Saúde (OMS)., 2008. Eliminação mundial da sífilis congênita: fundamento lógico e estratégia para ação. Genebra.

Orton, S. L, Liu, H., Dodd, R. Y., & Williams, A. E., 2002. Prevalence of circulating treponema pallidum DNA and RNA in blood donors with confirmed-positive syphilis tests. *Transfusion*. 42, 94-99.

Orton, S., 2001. Syphilis and blood donors: what we know, what we do not know, and what we need to know. *Transfus Med Rev*. 5 (4), 282–291.

Portal do Governo Provincial da Província de Sofala., 2016. Disponível em: <http://www.sofala.gov.mz>. Acessados aos 02 de setembro.

Peeling, W. R., & Htun, Y. E., 2004. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ*. 82, 439-446.

Palmer, H. M., Higgins S. P., Herring, A. J., & Kingston, M. A., 2003. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. *Sex Transm Infect*. 79, 479-83.

Pereira, C., Rafael, R., Cadete, Q., 2012. Satisfação dos Utentes dos Centros de Saúde da Cidade da Beira. Relatório Final de Pesquisa Inquérito realizado na cidade da Beira, entre os dias 17 e 28 de fevereiro de 2012, pela Associação ZUWA em colaboração com o Instituto de Estudos Sociais e Económicos. pp 27.

Pereira, T. M., Fernandes, J. C., Vieira, A. P., & Basto, A. S., 2007. Tertiary syphilis. *Int J Dermatol*. 46, 1192-5.

Pereira, A. L., Pita, J. R., 2005. Da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945). *Revista da Faculdade de Letras*. 6, 129-151.

Rotta, O., 2005. Diagnóstico sorológico da sífilis. *An Bras Dermatol.*; 80, 299-302.

Rivitti, E. A., 1999. Sífilis Adquirida. In: Walter Belda Júnior. Doenças Sexualmente Transmissíveis. São Paulo: Atheneu. 9-21.

Ratcliff, J. D., 1945. Yellow magic. The history of penicillin. New York: Random House.

- Rompalo, A. M., 2001. Can syphilis be eradicated from the world? *Curr Opin Infect Dis.* 14, 41-4.
- Revathi, T. N., Bhat, S., & Asha, G. S., 2011. Benign nodular tertiary syphilis: a rare presenting manifestation of HIV infection. *Dermatol Online J.* 17, 5
- Ratnam, S., 2005. The laboratory diagnosis of syphilis. *The Canadian journal of infectious disease & medical microbiology.* 16 (1), 45-51.
- Ronald, A & Plourde P., 1998. Why are syphilis control programs failing? *Int J Infect Dis.* 2 (3), 121-2.
- Sakala, J., Chizuni., N., & Nzala, S., 2016. A study on usefulness of a set of known risk factors in predicting maternal syphilis infections in three districts of Western Province, Zambia. *Pan African Medical Journal.* 24, 75.
- Swai, R. O., Somi, G. R. G., Matee, M. I. N., Killewo, J., Lyamuya, E. F., Kwesigabo, G., & Ndayongeje, J., 2006. Surveillance of HIV and syphilis infections among antenatal clinic attendees in Tanzania-2003/2004. *BMC Public Health.* 6, 91.
- Sankaranarayanan, R., 2006. Overview of cervical cancer in the developing world. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 95 (1), 205– 210.
- Saloojee, H., Velaphi, S., Goga, Y., Afadapa, N., Steen, R., & Lincetto, O., 2004. The prevention and management of congenital syphilis: na overview and recomendations. *Bulletin of the World Health Organization*, 82 (6), 424-430.
- Sáez-Alquézar, A., Albieri, D., Garrini, R. H. C., Marques, W. P., Lemos, E. A., & Alves, A., (2007b). Desempenho de testes sorológicos para sífilis, treponêmicos (ELISA) e não treponêmicos (VDRL e RPR), na triagem sorológica para doadores de sangue – confirmação dos resultados por meio de três testes treponêmicos (FTA-ABS, WB e TPHA). *Revista de Patologia Tropical.* 36 (3), 215-228.
- Santos, G. C., Borges-Paluch, L. R., Cerqueira, T. P. S., & Passos, N., 2015. C. R. PREVALÊNCIA E Fatores Associados à Sífilis em Gestantes Atendidas pelo SUS em Município da Bahia. *Revista Baiana de Saúde Pública.* 39 (3), 529-541.

Capítulo VII- Referencias bibliográficas

- Silva, A. C., Almeida, F. L. V., Sousa, V. F., & Silva, C. J., 2011. Tratamento da Sífilis. Artigo apresentado no II Seminário de Pesquisas e TCC da Faculdade União de Goyazes.
- Sanchez, M. R., 2003. Syphilis. In: Fitzpatrick's Dermalotogy in general medicine. 6. ed. USA: McGraw Hill. p. 2163-88.
- Sato, N. S., Suzuki, T., Ueda, T., Watanabe, K., Hirata, R. D., & Hirata, M. H., 2004. Recombinant antigen-based immuno-slot blot method for serodiagnosis of syphilis. *Braz J Med Biol Res.* 37, 949-55.
- Souza, E. M., 2005. Há 100 anos a descoberta do *Treponema pallidum*. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. São Paulo. 80 (5), 547-548.
- Stamm, L. V., 2014. Syphilis: antibiotic treatment and resistance. *Epidemiology and infection. PubMed.* 31, 1-8.
- Stamm, L. V., 2010. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. Antimicrobial agents and chemotherapy. *PubMed.* 54 (2), 583-9.
- Temmerman, M., Gichangi, P., Fonck, K., Apers, L., Claeys, P., Van Renterghem, L., & Bwayo, J., 2000. Effect of a syphilis control programme on pregnancy outcome in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Infect.* 76 (2), 117–21.
- Tucker, J. D., Bu, J., Brown, L. B., Yin, Y. P., Chen, X. S., & Cohen, M. S., (2010). Immunochromatographic strip syphilis tests had high sensitivity and specificity for detection of *T. pallidum* antibodies in samples from patients seen at antenatal and STI clinics. *Lancet.* 10, 381-86.
- United Nations., 2015. World Fertility Patterns, Data Booklet
- Viegas, E. O., Tembe, N., Macovela, E., Gonçalves, E., Augusto, O., Ismael, N., & Nafissa, O., 2015. Incidence of HIV and the Prevalence of HIV, Hepatitis B and Syphilis among Youths in Maputo, Mozambique: A Cohort Study. *Plos One.*
- Valderrama, J., & Zacarias, F., 2005. Eliminación de la Sífilis Congénita en Latino América y El Caribe. Sífilis maternal y Sífilis congénita en América Latina un problema

grave de solución sencilla. Marco de Referência para su implementación. OPS; Washington.

Varonesi, R., & Focaccia, R., 2005. Tratado de Infecciologia. 3 ed. Editora Atheneu. São Paulo.

Villazón-Vargas, N., Conde-Glez, C. J., Juárez-Figueroa, L., & Uribe-Salas, F., 2009. Evaluation of a rapid diagnostic test to assess the prevalence of maternal syphilis in Bolivia. *Revista Médica de Chile*. 137 (4), 515-21.

Workowski, K. A.; Berman, S., 2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, MMWR Recommendations and Reports. 59, 110.

Walker, D. G., & Walker, G. J., 2002. Forgotten but not gone: The continuing scourge of congenital syphilis. *Lancet Infect Dis*. 2, 432–436.

Welch, R. J., & Litwin, C. M., 2010. Evaluation of two immunoblot assays and a Western blot assay for the detection of antisyphilis immunoglobulin g antibodies. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*. 17 (1), 183-4.

Wicher, K., Horowitz, H. W., & Wicher, V., 1999. Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 1 (12), 1035 - 49.

World Health Organization (WHO)., 2003. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva.

World Health Organization (WHO)., 2005. Action for the global elimination of congenital syphilis. rationale and strategy. Geneva: WHO Department of Reproductive Health and Research.

World Health Organization (WHO)., 2007. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. Geneva.

World Health Organization (WHO)., 2007. El uso de pruebas rápidas para sífilis. Ginebra.

Capítulo VII- Referencias bibliográficas

World Health Organization (WHO)., 2008. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections. overview and estimates. Geneva: World Health Organization. pp 42.

World Health Organization (WHO)., 2016. Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (syphilis).

World Health Organization (WHO)., 2016. Maternal, newborn, child and adolescent health. [p://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/en/). Assessed 3/12/2016

Wendel, G. D. J., Sheffield, J. S., Hollier, L. M., Hill, J. B., Ramsey, P. S., Sanchez, P. J., 2002. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. Clinical infectious diseases. *Infectious Diseases Society of America*. 35 (2), 200-9.

Young, H., Moyes, A., Seagar, L., & McMillan, A., 1998. Novel recombinant antigen enzyme immunoassay for the serological diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol*. 36 (4), 913-917.

Young, H., Aktas, G., & Moyes, A., 2000. Enzywell recombinant enzyme immunoassay for the serological diagnosis of syphilis. *Int J STD AIDS*. 11, 288-29.

Young, H., 2000. Guidelines for serological testing for syphilis. *Sex Transm Infect*. 76, 403-405.

Zanto, S., 2010. Syphilis Laboratory Diagnosis. *Clinical Microbiology Newsletter*. 32, 59-64.

Zhou, H., Chen, X., Hong, F., Pan, P., Yang, F., Cai, Y., & Mabey, D., 2007. Risk factors for syphilis infection among pregnant women: results of a case-control study in Shenzhen, China. *Sex Transm Infect*. 83, 476–480.

Sites da internet

https://www.google.pt/search?q=centro+de+saude+de+ponta+gea&espv=2&biw=1024&bih=555&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwit_KqCwtPQAhUDPBQKHdv6BOwQ_AUIBygC&dpr=1.25

Capítulo VII- Referencias bibliográficas

https://www.google.pt/search?q=cidade+da+beira+em+mo%C3%A7ambique&espv=2&biw=1024&bih=555&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj_guOZxtPQA_hVDOBQKHdKWbVQQ_AUIBigB.

<https://www.google.pt/search?q=mapa+de+moçambique+provincias+e+distritos>.

8. ANEXOS

8. ANEXOS

8.1. Anexos I

Consentimento informado

CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA INFECÇÃO POR *TREPONEMA PALLIDUM* EM MULHERES GRÁVIDAS NA CIDADE DA BEIRA, SOFALA, MOÇAMBIQUE.

Investigador principal: **Guido André Nchowela**

Existem alguns bacterias que podem dar infecção e muitas vezes, nós não sentimos nada e não damos conta que os temos dentro de nós. Mesmo quando não as sentimos, se não forem tratadas poderão dar complicações, como por exemplo: infertilidade, nados mortos, abortos, infecções do recém-nascido, assim como pôr em risco a sua saúde e da sua criança. Daí a importância do seu diagnóstico correto. Por esta razão o **INSTITUTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL DA UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA e a FACULDADE DE CIÊNCIAS DE SAÚDE DA UNIVERSIDADE PEDAGÓGICA DE MOÇAMBIQUE** estão a realizar este estudo para caracterizar uma destas infecções, a sífilis, que pode ser passada ao seu bebe e este pode ficar doente. Se por acaso estive infectada com esta bacteria que causa a sífilis, será tratada que não tenha complicações para si e para evitar que o seu bebe fique com esta doença.

Necessitamos que dê o seu consentimento informado para responder a um questionário confidencial e para poder executar os exames laboratoriais de modo a diagnosticar fase da infecção.

Queremos esclarecer que não será submetida a nenhum exame diferente do que é aconselhado numa consulta pré-natal, portanto não haverá riscos especiais para si. Quanto aos benefícios, será um diagnóstico de certeza em relação à sífilis e caracterização da fase da doença, o que não aconteceria se não realizasse estes exames.

Mediante este seu consentimento informado, as suas amostras serão, caso o resultado seja opositivo pelo teste qualitativo, analisadas pelo teste quantitativo para identificação da fase da infecção.

A sua participação é voluntária. Todos os dados serão tratados de forma confidencial e anónima (só o seu médico saberá que o resultado dos exames correspondentes a si). Esclarecemos ainda que terá o direito de saber os resultados dos exames realizados e de obter resposta a qualquer dúvida sobre este estudo com base nos contactos disponíveis mais adiante neste documento. Informamos que o seu nome será mantido em segredo e que somente participará se quiser e que poderá interromper a sua participação no estudo no momento que desejar. Basta para isso que contacte o pessoal de saúde do centro. Se preferir não participar neste estudo será normalmente atendida de acordo com a rotina do serviço.

Nome do investigador: Guido André Nchowela, profissão: professor estagiário, local de trabalho: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Pedagógica de Moçambique, contacto: +258 82 62 69 019, email: nchowelag@gmail.com.

Contacto de CNBS: +258824066350

Declaração de consentimento do participante

Aceito participar do estudo acima referido, após ter lido este consentimento, me terem sido explicados os procedimentos e a utilização actual e posterior das amostras e tido oportunidade de fazer perguntas e de pensar sobre as informações que me foram dadas.

Assinatura da participante _____

SE NÃO FOR A PRÓPRIO A ASSINAR POR IDADE

NOME:.....
.....

BI/CD N^o.....DATA.....-.....-
.....

GRAU DE PARENTESCO OU TIPO DE
REPRESENTAÇÃO:.....

ASSINATURA:.....

8.2. Anexo II

Ficha de recolha de dados retrospectivos

Código do participante:

Idade do participante:

Número de consulta:

Uma Duas ou três Quatro

Resultado de sífilis da gestante e do parceiro sexual

Gestante:

Não reativo Reativo Não feito Não consta

Parceiro sexual:

Não reativo Reativo Não feito Não consta

Tratamento de sífilis na gestante e no seu parceiro sexual

Gestante:

Não tratado Uma dose Duas doses Tres doses

Parceiro sexual:

Não tratado Uma dose Duas doses Tres doses

Resultado de HIV da gestante:

Não reativa Reativa Não feito Não consta

Tratamento anti-retroviral (TARV) na gestante:

Tratada Não tratada Não consta

8.3. Anexo III

Ficha de recolha de dados prospetivos

Código do participante:

Idade do participante:

Profissão:

Bairro:

Estado civil:

Religião do participantes:

.....
.....

Religio do parceiro sexuais:

.....
.....

Etnia

.....
..

Rendimento mensal:

1000 2000 4000 10000 Acima de 10000

Seropositividade de HIV:

Reativo Não reativo Indeterminado

Nível de escolaridade:

Primário 2^o grau secundário superior

Número de gestação:

Uma Duas Três Quatro Cinco Acima de Seis

Resultado dos testes de sífilis e tratamento na gestante e no seu parceiro sexual

1º trimestre

Resultado de sífilis da gestante:

Reativo Não reativo

Tratamento da gestante com teste para sífilis reativo:

Não tratada Uma Duas Três

Sinais clínicos

.....
.....

Caso não tenha sido tratado quais foram as razões para tal?

.....
.....

Resultado de sífilis do parceiro sexual:

Reativo Não reativo

Tratamento do parceiro sexual com teste para sífilis reativo:

Não tratado Uma Duas Três

Sinais clínicos

.....
.....

Caso não tenha sido tratado quais foram as razões para tal?

.....
.....

2º trimestre

Resultado de sífilis da gestante:

Reativo Não reativo

Tratamento da gestante com teste para sífilis reativo:

Não tratada Uma Duas Três

Caso não tenha sido tratado quais foram as razões para tal?

.....
.....

Sinais clínicos

.....
.....

Resultado de sífilis do parceiro sexual:

Reativo Não reativo

Tratamento do parceiro sexual com teste para sífilis reativo:

Uma Duas Três

Sinais clínicos

.....
.....

Caso não tenha sido tratado quais foram as razões para tal?

.....
.....

3º trimestre

Resultado de sífilis da gestante:

Reativo Não reativo

Tratamento da gestante com teste para sífilis reativo:

Não tratada Uma Duas Três

Sinais clínicos

.....
.....

Caso não tenha sido tratado quais foram as razões para tal?

.....
.....

Resultado de sífilis do parceiro sexual:

Reativo Não reativo

Tratamento do parceiro sexual com teste para sífilis reativo:

Uma Duas Três

Sinais clínicos

.....
.....Caso não tenha sido tratado quais foram as
razões para tal?.....

8.4. Anexo IV

Carta de Cobertura do estudo



REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE

GOVERNO DA PROVÍNCIA DE SOFALA
DIRECÇÃO PROVINCIAL DE SAÚDE

EXMO SENHOR
GUIDO ANDRÉ NCHOWELA
BEIRA

N/Ref. nº 371/GD-DPSS/002

Beira, aos 21 de Outubro de 2015

ASSUNTO: Resposta ao pedido de carta de cobertura.

Acusamos a recepção da sua petição na qual solicita autorização para realizar estudo intitulado “*Caraterização epidemiológica da infecção por Treponema Pallidum em mulheres grávidas no Centro de Saúde da Ponta-gêa, Cidade da Beira*”.

Vimos pela presente informar a V.Excia que consideramos o estudo pertinente e a Direcção Provincial de Saúde Sofala não vê inconveniência em realizar o estudo na referida Unidade Sanitária, desde que tenha autorização do Comité Nacional de Bioética para Saúde e administrativa de Sua Excelência Ministra da Saúde.

Aproveitamos o ensejo de endereçar os nossos melhores cumprimentos e votos de bom trabalho.

NA AUSÊNCIA DO DIRECTOR PROVINCIAL ASSINA
A MÉDICA CHEFE PROVINCIAL


PRISCILA C. T. FELIMONE
/Médica Generalista Interna de 2ª/

Caixa Postal n.º 583

E-mail:

secretariadodpssofala@gmail.com
dpssofala@gmail.com

Telefones:

23 - 32 32 74 - PBX
23 - 32 52 35 - GD
23 - 32 29 13 - FAX
21 - 01 63 41 - FAX2email

Rua Poder Popular n.º 11 - 50 4º Andar - Beira Sofala - Moçambique

8.5. Anexo V
Aprovação ética



REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE

MINISTÉRIO DA SAÚDE
COMITÉ NACIONAL DE BIOÉTICA PARA A SAÚDE
IRB00002657

Exmo Senhor
Dr. Guido André Nchowela
UP-Faculdade de Ciências de saúde

Ref: 04/CNBS/16

Data 04 de Fevereiro de 2016

Assunto: Parecer do Comité Nacional de Bioética para saúde (CNBS) sobre o estudo: "*Caracterização Epidemiológica da Infecção por Treponema pallidum em Mulheres Grávidas no Centro de Saúde da Ponta-Gêa, Cidade da Beira, Sofala, Moçambique*"

O Comité Nacional de Bioética para Saúde (CNBS) analisou as correcções efectuadas no protocolo intitulado: "*Caracterização Epidemiológica da Infecção por Treponema pallidum em Mulheres Grávidas no Centro de Saúde da Ponta-Gêa, Cidade da Beira, Sofala, Moçambique*"

Registado no CNBS com o número 113/CNBS/2015, conforme os requisitos da Declaração de Helsínquia,

Não havendo nenhum inconveniente de ordem ética que impeça a realização do estudo, o CNBS dá a sua devida aprovação aos seguintes documentos:

- Protocolo
- Instrumento de recolha de dados
- Consentimento Informado

Todavia, o CNBS informa que:

- 1- A presente aprovação não substitui a autorização administrativa.
- 2- Não houve declaração de conflitos de interesse por nenhum dos membros do CNBS.
- 3- A aprovação terá a validade de um ano, terminando esta a 04 de Fevereiro de 2017. Os investigadores deverão submeter o pedido de renovação da aprovação um mês antes de terminar o prazo.
- 4- Recomenda-se aos investigadores que mantenham o CNBS informado do decurso do estudo.
- 5- A lista actualizada dos membros do CNBS está disponível na secretaria do Comité.

Com as nossas mais cordiais saudações,

O Presidente

Dr. João Fernando Lima Schwallbach

ENDEREÇO:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
C. POSTAL 764
Av. Eduardo Mondlane/Século Africano
MAPUTO - MOÇAMBIQUE

Telefones: 430814/42712 (4)
Télax: 8-239 MISAAT Moç
FAX: 258 (1) 426547
258 (1) 33320

8.6. Anexo VI
Aprovação administrativa


REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Gabinete do Ministro

Exmo Senhor
Dr. Guido André Nchouwela

Nota n.º 420 /GMS/002/2016 Maputo, 07 de Março de 2016

Assunto: Solicitação de Autorização de realização de estudo.

Incumbe-me, S.Excia. Ministra da Saúde, Dra Nazira Karimo Vali Abdula, de acusar a recepção da vossa nota sem n.º /2016, para realização de um estudo intitulado *"Caracterização da Epidemiológica da Infecção por Treponema pallidum em Mulheres Grávidas no Centro de Saúde da Ponta-Gêa, Cidade da Beira, Sofala, Moçambique"* e tenho a informar o despacho recebido cujo o teor é o seguinte:

"Autorizo"
Os Investigadores devem manter a informação CNBS e o INS do decurso do estudo
Assinado: Nazira Karimo Vali Abdula
(04/03/2016)

Cumprimentos


O Chefe do Gabinete
Trago Maquenta

Av. Eduardo Mondlane / Salvador Allende Telef.: 21 42 00 14 - 42 38 22
Caixa Postal Nº 264 21 30 66 21 - 42 26 52

8.7. Anexo VII

Credencial da direção provincial da saúde



REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE
GOVERNO DA PROVÍNCIA DE SOFALA

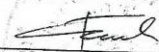
DIRECÇÃO PROVINCIAL DE SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PLANIFICAÇÃO E COOPERAÇÃO

CREDÊNCIAL

Está devidamente Credenciada o Mestrando **Guido André Nchowela**, docente de patologia na Faculdade de Ciências de Saúde (FACSA) na Universidade Pedagógica de Moçambique, frequentando grau de mestrado em Saúde Tropical, especialidade de Patologia Tropical na Universidade Nova de Lisboa, Portugal, que pretende realizar uma Pesquisa Intitulada "**Caracterização de frequência da Infecção por Troponema pallidum em Mulheres grávidas no Centro de Saúde da Ponta – Gêa, no Distrito da Beira, Província de Sofala em Moçambique**", com vista a facilitar contactos e recolha de dados e outras informações em posse nos SDSMAS de Beira.

Cordiais Saudações

Beira, aos 29 de Março de 2016
O Director Provincial


Chico Farnela Sande
/Médico de Clínica Geral de 1ª/

Caixa Postal n.º 583
e – mail:
secretariado@sofala.gov.mz
dpsd@teledata.mz

Telefones:

23-32 32 74 - P.B.X
23 – 32 52 35- G.Director
23 – 32 29 13 – FAX

Rua Poder Popular n.º 11 – 50 4º Andar – Beira Sofala - Moçambique